

T1-3 N2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) Cerrahi Dışı Tedavi Yaklaşımları

Non-Surgical Treatments in NSCLC with T1-3 N2 Stage

Dr. Hale Başak ÇAĞLAR

Anadolu Sağlık Merkezi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

ÖZET

Akciğer kanseri en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserlerin başında gelmektedir. Her yıl tanı konulan hastaların %30-35'i lokal ileri evrede olmaktadır. Lokal ileri evre akciğer kanseri tedavisi oldukça tartışmalı olsa da klasik rehber bilgisi eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu tedavilerin sonuçlarının iyileştirilmesi için son zamanlarda yapılmış çalışmaların bir kısmı olumlu bir kısmı olumsuz sonuçlanmıştır. Bu iyileştirme çabaları içinde konkomitan kemoradyoterapiye indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisinin eklenmesi, tedaviye hedefe yönelik tedavilerin entegre edilmesi, tedaviye immünoterapinin entegre edilmesi, radyoterapi uygulama şemalarında değişiklikler, radyoterapi tedavi teknolojisindeki değişiklikler sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri evre akciğer kanseri, kemoradyoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi.

SUMMARY

Lung cancer is one of the most common cancers diagnosed and the leading cause of cancer deaths. Approximately 30-35% of the patients are diagnosed at locally advanced stage annually. Although very complex, the standard treatment of locally advanced lung cancer is concurrent chemoradiation according to most of the guidelines. Recently multiple trials have been conducted to improve the outcomes of this stage of the disease, which some of them were very successful. Among these improvements the addition of either induction or consolidation chemotherapy, the integration of targeted therapies or immunotherapy to standard treatments, the alteration of radiotherapy schedules and technology can be counted.

Keywords: Locally advanced lung cancer, chemoradiation, immunotherapy, targeted therapy.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Hale Başak ÇAĞLAR
Anadolu Sağlık Merkezi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul
e-posta: halebasakcaglar@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.042

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada kanser ölümlerinde birinci sıradadır. Her sene yeni 226.000 olguya tanı konulması ve 160.000 ölüm gözlenmesi beklenmektedir⁽¹⁾. SEER kanser istatistiklerine göre tanı konulan hastaların sadece %16'sı beş yıl sonra hayatta olacaktır⁽²⁾. Bu hastalığın tedavisinde son 10-15 yılda oldukça büyük gelişmeler gözlemlenmiştir; bunlar arasında tarama, minimal invaziv cerrahi teknikleri, stereotaktik radyoterapi ve radyasyon onkolojisi uygulama teknikleri, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi sayılabilir. Bütün bu gelişmelerle birlikte sağkalımlarda artışlar gözlenmeye başlamıştır. Bütün bunlara rağmen akciğer kanseri hala kompleks ve heterojen bir hastalık grubu olmaya devam etmektedir.

2005 ve 2009 yılları arasında uygulanan bir SEER raporuna göre akciğer kanseri tanısı alan hastaların %15'i lokalize hastalık evresinde, %22'si lokal ileri hastalık evresinde ve %56'sı ise ileri evrede saptanmaktadır⁽³⁾. Bu bölümde lokal ileri evre (T1-3, N2-3, M0) akciğer kanserinde cerrahi dışı tedavilerle ilgili bilgi verilecektir.

Lokal ileri evre hastalığın tanımına bakıldığında çok istasyon mediastinal lenf nodu (LN) tutulumu, "bulky" mediastinal LN tutulumu, primer tümörün mediastinal yapıları içine alması (T4) veya kontrlaterale hiler veya mediastinal LN tutulumu akla gelmektedir. Bu evredeki hastalıkta en önemli prognostik faktörler arasında LN'larının tutulumu, mikrometastazın varlığı, akciğer fonksiyonu, kilo kaybı, peformans skoru ve hasta yaşı bulunmaktadır⁽⁴⁾.

Torasik Radyoterapi ve Gelişmeler

Lokal ileri evre akciğer kanserinin standart tedavisi tarihsel serilerde tek başına torasik radyoterapi olarak uygulanmaktadır. İlk olarak 1987'de yayımlanan RTOG 73-01 çalışması sonucunda en etkin dozun 60 Gy olduğu belirlenmiş ve o günden beri bu doz standart tedavi olarak yerini almıştır⁽⁵⁾. Bu dört kollu randomize çalışma sonucunda 60 Gy'in 2 Gy'lik fraksiyon dozlarının 30 fraksiyonda uygulanması standart doz olarak kabul edilmiştir. Bu doz ile lokal kontrol oranları artmış olmasına rağmen hastaların %75'inde uzak metastazlar gözlemlenmiştir.

Uzak metastazların sık görülmesi nedeniyle bu dönemden sonra torasik radyoterapiye kemoterapinin eklendiği çalışmalar başlatılmıştır. Erken dönemlerde zamanlama radyoterapiden önce veya sonra olmuş ve bu tedavi şekline ardışık kemoradyoterapi adı verilmiştir. Kemoterapi ve torasik radyoterapi ile tek

başına torasik radyoterapiyi karşılaştıran birçok faz III çalışma yapılmıştır. Lanser ve Lösemi Grubu (The Cancer and Leukemia Group - CALGB) 8433 hastalık bir çalışma gerçekleştirmiş ve bu çalışmada standart 60 Gy torasik radyoterapi uygulaması ile iki kür cisplatin ve vinblastin kemoterapisini takiben torasik radyoterapi uygulamasını karşılaştırmıştır^(6,7). Yedi yıllık takip sonrasında medyan sağkalımlar 9.6 ay ve 13.7 ay olarak bildirilmiştir (p= 0.0066) ve yedi yıllık sağkalımlar kemoterapi eklenmesi ile %6'dan %13'e çıkmıştır. Bu çalışmadan sonra başka çalışmalar da benzer şekilde kemoterapi eklenmesi ile artmış sağkalımlar bildirmiştir. Intergrup çalışmasında üç kollu bir tasarımla 60 Gy torasik radyoterapi 69.6 Gy hiperfraksiyone torasik radyoterapi ve cisplatin + vinblastin kemoterapisini takiben 60 Gy torasik radyoterapi karşılaştırılmıştır⁽⁸⁾. Kombine tedavi kolu yine tek başına radyoterapi kollarına göre daha başarılı sonuçlar vermiştir.

Bu çalışmaların sonrasında kemoterapinin torasik radyoterapiye eklenmesinin standart tedavi seçeneği olduğu netlik kazanmıştır. Bu dönemlerde konkomitan kemoradyoterapinin tek başına torasik radyoterapi ile karşılaştırıldığı çalışmalar başlatılmıştır. Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Cemiyeti'nin (EORTC) tasarladığı üç kollu randomize çalışmada 55 Gy torasik radyoterapi, haftalık cisplatin ile eş zamanlı torasik radyoterapi ve günlük düşük doz cisplatin ile torasik radyoterapi karşılaştırılmıştır⁽⁹⁾. Konkomitan kemoterapinin haftalık veya günlük olarak torasik radyoterapiye eklenmesi ile iki yıllık sağkalımlarda belirgin iyileşme saptanmıştır.

Torasik radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da olması nedeniyle⁽¹⁰⁻¹²⁾ bu konuyu araştıran meta-analizler yapılmış ve torasik radyoterapiye cisplatin temelli kemoterapilerin eklenmesi ile sağkalım avantajının olması konusu netleştirilmiş ve standart tedavi olarak yerini almıştır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Torasik radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin (ardışık veya konkomitan) standart tedavi olarak kabul edilmesinin ardından gelen çalışmalar eklenen kemoterapi şemasının ne olması gerektiği ile ilgili idi. Furuse ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, iki kür mitomisin, vindesin ve cisplatin uygulamasından sonra konkomitan aynı şema kemoterapi ile ikiye bölünmüş (split-course) 56 Gy torasik radyoterapi uygulaması indüksiyon kemoterapi ile tek başına bölünmemiş 56 Gy torasik radyoterapi uygulaması karşılaştırılmıştır⁽¹⁶⁾. Konkomitan uygulama sonucunda

beş yıllık sağkalım oranları %8.9'dan %15.8'e yükselmiştir ($p= 0.0001$). Bir başka üç kollu RTOG çalışmasında ise 69.6 Gy hiperfraksiyone torasik radyoterapi ile konkomitan cisplatin ve vinblastin kemoterapisi; 60 Gy torasik radyoterapi ile konkomitan cisplatin ve vinblastin kemoterapisi; 60 Gy torasik radyoterapi ile ardışık cisplatin ve vinblastin kemoterapisi karşılaştırılmıştır⁽¹⁷⁾. Çalışmayan 610 hasta dahil edilmiş ve konkomitan kemoradyoterapi (standart fraksiyasyon ile) beş yıllık sağkalımlar ardışık kemoradyoterapiye göre daha iyi olarak belirtilmiştir. Medyan 11 yıllık takiplerde akut grad 3-5 toksisitenin konkomitan tedavi kolunda ardışık kola göre daha fazla olduğu gözlemlenmiş, ancak uzun dönem toksisiteler arasında fark görülmemiştir.

Bu ve benzerleri çalışmalara dayanarak konkomitan kemoradyoterapi rezeke edilemeyen lokal ileri evre hastalıkta standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Auperin ve arkadaşlarının düzenlemiş olduğu bir meta-analizde de bu konunun araştırıldığı altı faz III randomize çalışma ve dahil edilen 1205 hasta ile bu standart tedavi onaylanmıştır⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada, altı yıllık medyan takip sonucunda konkomitan kemoradyoterapi uygulamasının üç yıllık sağkalımda mutlak %5.7 ve beş yıllık sağkalımda mutlak %4.5 fayda sağladığı bildirilmiştir. Konkomitan kemoradyoterapinin lokorejyonel progresyonu azaltmasına rağmen (HR: 0.77) uzak metastaza bir katkısının olmadığı da (HR: 1.04) görülmüştür. Konkomitan kemoradyoterapi ile akut grad 3-4 özofagus toksisitesinin %4'den %18'e çıktığı ancak pulmoner toksisite oranları arasında fark olmadığı görülmüştür.

Komomitan kemoradyoterapi uygulamaları ile sağkalım avantajı sağlanmış olmasına rağmen uzak metastazların arasında fark olmaması ve hastaların sıklıkla uzak metastazlardan kaybedilmeleri bu sorunun iyileştirilmesine yönelik çalışmaların tasarlanmasına neden olmuştur. Uzak metastazların azaltılması için konkomitan kemoradyoterapinin öncesinde (indüksiyon) veya sonrasında (konsolidasyon) kemoterapi uygulaması araştırmalara cazip görünmüştür. Faz II çalışmalarda konkomitan kemoradyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile üç yıllık sağkalım oranlarının %25 olarak belirtilmesi üzerine bu konunun faz III çalışmalar ile test edilmesi uygun olmuştur^(19,20). Kim ve arkadaşlarının 134 hastayı randomize ettiği bir çalışmada evre III KHDAK tanısı alan hastaların bir grubuna iki kür cisplatin ve gemsitabin indüksiyon kemoterapisini takiben torasik radyoterapi ile birlikte haftalık cisplatin ve paklitaksel kemoterapisi uygulaması sadece konkomitan kemoradyoterapi ile

karşılaştırılmıştır⁽²¹⁾. Medyan sağkalımlar arasında fark gösterilemediği gibi (12.6 ay vs. 18.2 ay) progresyonsuz sağkalım süresi indüksiyon kemoterapisinin uygulanmadığı kolda daha iyi çıkmıştır (7.5 ay vs. 11 ay). Bu sonucun açıklaması olarak indüksiyon kemoterapisi sırasında tümör hücrelerinin hızlanarak çoğalması (akselere repopülasyon) gösterilmiştir⁽²²⁾. Daha yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada ise (CALGB 39801) karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi ile indüksiyonun ardından torasik radyoterapi ile konkomitan haftalık karboplatin ve paklitaksel kemoterapisinin etkinliği araştırılmış ve standart konkomitan kemoradyoterapiye herhangi bir üstünlüğü olmadığını raporlamışlardır⁽²³⁾.

Komomitan kemoterapinin öncesinde indüksiyon kemoterapisi uygulamasının başarısız olduğunun gösterilmesinden sonra standart konkomitan kemoradyoterapinin ardından konsolidasyon kemoterapisi uygulamasının etkinliğini araştıran çalışmalar yayımlanmıştır. Southwest Onkoloji Grubu (SWOG) düzenlemiş olduğu iki farklı faz II çalışmada, iki farklı rejim ile konsolidasyon kemoterapisi uygulamasının etkinliğini araştırmış ve yüksek sağkalım oranlarının bildirilmesi üzerine (beş yılda %15 ve üç yılda %37) bu tedavi şeklinin faz III çalışmalarda test edilmesi gerektiğine karar vermişlerdir⁽²⁴⁻²⁶⁾. Ancak Hoosier onkoloji grubunun yayımladığı bir faz III randomize çalışmada konkomitan kemoradyoterapiyi takiben konsolidasyon taksoter kemoterapisinin etkinliği araştırılmış ve sağkalım avantajı gösterilememiştir⁽²⁷⁾. Konsolidasyon kemoterapisinin uygulandığı çalışma kolunda hospitalizasyon, infeksiyon, tedaviye bağlı ölümler anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir ve araştırmacılar komplikasyonların konsolidasyon kemoterapisi uygulamaları ile arttığını belirtmiştir.

Bir başka faz III randomize çalışmada (KCSG-LU 05-04) 437 hasta standart konkomitan radyoterapi ile birlikte haftalık cisplatin-paklitaksel kemoterapisini takiben randomize edilmiş ve üç kür konsolidasyon kemoterapisinin etkinliği araştırılmıştır⁽²⁸⁾. Meydan tüm sağkalımlar arasında fark gösterilememiş ve konsolidasyon kemoterapi kolunda daha fazla grad üç-dört toksisite saptanmıştır.

Bu ve bunun benzeri randomize klinik çalışmayı havuz halinde derleyen bir meta-analiz yapılmış ve konkomitan kemoterapi eklenmesinin bir faydasının olmadığı gözlemlenmiştir (medyan sağkalım 19 ay vs. 17.9 ay, HR:0.98, $p= 0.76$)⁽²⁹⁾.

Bütün bu çalışmaların ışığında standart tedavi olarak konkomitan kemoradyoterapi uygulaması benimsen-

miş ve indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisinin çalışma dışında standart olarak önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Konkomitan kemoradyoterapinin standart olması dışında torasik radyoterapi ile eş zamanlı kullanılan en etkin kemoterapi rejiminin hangisi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Platin bazlı kemoterapi rejimleri en sık araştırılmış ve özellikle de etoposide veya vinka alkaloidleri ile kombinasyonları kullanılmıştır^(17,23,31-33). Bütün bu çalışmalardan sonra RTOG haftalık düşük doz carboplatin ve paklitaksel kombinasyonunun kullanılmasını önermiştir. Bu önerinin ana temeli kolay uygulanabilir olması, tolere edilebilir bir toksisite profilinin olması, cisplatinli kombinasyonlarla benzer etkileri olması olarak açıklanabilir^(34,35). En sık kullanılan iki rejim olan haftalık karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu ile üç haftalık cisplatin ve etoposide kombinasyonu ile retrospektif olarak karşılaştıran büyük bir çalışma bu iki rejim arasında bir fark gösterememiş, ancak haftalık uygulamanın toksisite profilinin daha kabul edilebilir olduğunu belirtmiştir⁽³⁵⁾. Ancak bu tür retrospektif çalışmalarda her zaman seçim biası olabileceği unutulmamalıdır. Daha yeni ajanlardan olan pemetrekse ile cisplatin kombinasyonlu uygulamaların ileri evre hastalardaki başarılı sonuçları sonrasında önce faz II ve sonra da faz III çalışmalarda torasik radyoterapi ile konkomitan uygulamalarının araştırılması söz konusu olmuştur⁽³⁶⁻³⁹⁾. Her ne kadar pemetrekse kombinasyonları ile daha az toksisteye rastlanmış olsa da tüm sağkalım avantajı görülmemiştir. Bu nedenle ortak konsensüs platin bazlı tüm kombinasyonların kullanılabilmesi ancak vinka alkaloidleri ile yan etkinin daha az olduğu şeklindedir⁽⁴⁰⁾.

Lokal ileri evre akciğer kanseri tedavisinde torasik radyoterapinin standart ve vazgeçilmez bir yeri olduğunun netleşmesinden sonra en ideal radyoterapi şemalarının araştırıldığı ve radyoterapi sonuçlarının iyileştirilmeye çalışıldığı çalışmalar da gündeme gelmiştir. Bu çalışmalardan biri farklı fraksiyonasyon şemalarının araştırılmasıdır. İlk olarak denenen şema hiperfraksiyone tedavilerdir. Hiperfraksiyonasyon fraksiyon dozlarını azaltacak şekilde günde iki veya daha fazla fraksiyonlu uygulamalara verilen adırdır. Bu sayede toplam tümör dozu artırılır ancak toplam tedavi süresi kısalmaz ki bu da tümör hücrelerinin kendilerini tamir etmelerine izin vermeden tümör ölümünü sağlamak içindir. Akselere radyoterapi ise haftada uygulanan fraksiyon sayısını artırıp günlük fraksiyon sayısını sabit tutmak anlamına gelir. Farklı fraksiyon şemalarının uygulanmasını (hiperfraksi-

yone, akselere ve akselere hiperfraksiyone) araştıran faz III çalışmaları bulunmaktadır. Her ne kadar bu farklı fraksiyon şemaları ile sağkalımlar standart fraksiyonasyona göre daha iyi olarak görülsede bu pozitif etki konkomitan kemoterapi uygulanması ile ortadan kalkmıştır^(17,41-44). Bu nedenle konkomitan kemoradyoterapinin standart uygulanması ile birlikte hızlandırılmış şemalar popülaritesini yitirmiştir.

Hiperfraksiyonasyonun aksine hipofraksiyonasyon ise fraksiyon sayısının azaltıldığı, ancak fraksiyon başına düşen dozun artırıldığı bir tedavi şemasıdır. Bu şemada toplam tedavi süresi kısalmaz ve kümülatif doz azalır ancak biyolojik efektif doz artar. Bu zamana kadar hem akciğer hem de göğüs duvarı üzerindeki potansiyel uzun dönem toksisiteyi nedeniyle özellikle konkomitan kemoterapi ile birlikte hipofraksiyonasyon uygun bir tedavi şeması gibi görünmezken radyoterapideki teknolojik gelişmeler sayesinde uygulanabilir bir tedavi şekli haline gelmiştir. Çok yakın zamanlarda hem meme hem de prostat kanseri uygulamalarında standart fraksiyonasyonun yerini almış ve rehberlere girmiştir^(45,46). İngiltere başta olmak üzere en sık kullanılan tedavi rejimi 20 fraksiyonda 55 Gy'dir⁽⁴⁷⁾. Hipofraksiyonasyonun etkinliğinin araştırıldığı faz III çalışmalar devam etmektedir (NCT01459497).

Radyoterapi uygulaması ve doz optimizasyonundaki teknolojik gelişmeler sayesinde hastaların sağkalım oranlarında artış gözlemlenmiştir. Bu teknolojik gelişmeler arasında solunum ile korele dört boyutlu BT görüntüleme eşliğinde tümör hareketlerinin modellenmesi ve tedaviye entegre edilmesi ve bu sayede radyoterapi alanı içine giren sağlam akciğer dokusunun azaltılması ve buna bağlı radyasyon pnömonisi oranlarının düşmesi en önde gelenlerdendir⁽⁴⁸⁾. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) tekniği uygulaması da diğer bir teknolojik gelişme sayılabilir. Her ne kadar propektif çalışmalarla üç boyutlu konformal radyoterapiye göre avantajını araştıran bir çalışma olmasa da retrospektif derlemelerde avantajları net olarak ortaya konulmuştur⁽⁴⁹⁾.

İlgi duyulan radyoterapi uygulamaları arasında proton tedavisini de saymak mümkündür. Proton uygulamalarının fiziksel özellikleri nedeniyle dozimetrik olarak daha avantajlı tedavi uygulamaları yapmak, hedeflenen dozu çevredeki normal organlar daha az doz alacak şekilde hedefe vermek mümkün olmaktadır⁽⁵⁰⁾. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada proton tedavisi ile daha az kalp ve spinal kord dozlarının daha az olduğu da gösterilmesine rağmen IMRT ile

proton tedavisini karşılaştıran faz III çalışmada proton tedavisinin avantajı kliniğe yansımamıştır^(51,52).

Sağkalım üzerine etkili olduğu düşünülen ve araştırılan diğer bir konu da radyasyon dozudur. Bölümün başında da belirtildiği gibi konkomitant kemoradyoterapi uygulamaları sırasında uygulanan 60 Gy radyasyon dozunun standart olarak uygulanmasını rasyonalize eden çalışmalar oldukça eski zamanlarda yapılmıştır. Bu çalışmalardan sonra definitif konkomitant kemoradyoterapinin araştırıldığı bir çok klinik çalışmada 1.8-2 Gy fraksiyon dozlarında 60-63 Gy uygulaması kullanılmıştır⁽⁵³⁾. Faz II CALGB 30.105 çalışmasında, radyoterapi dozunu 74 Gy'e çıkarmanın olumlu sonuçlarının görülmesinden sonra RTOG 0617 faz III randomize çalışmasında 60 Gy ve 74 Gy radyasyon dozları karşılaştırılmıştır. Faz II çalışmada görülen olumlu sonuçların aksine doz artımı ile sağkalımların azaldığı görülmüştür ve bu nedenle standart doz hala 60 Gy olarak uygulanmaktadır.

Evre III KHDAK tanısıyla konkomitant kemoradyoterapi uygulanan hastaların %15-20'sinde izole beyin metastazları gözlenmektedir^(56,57). Bu nedenle RTOG bir faz III randomize çalışma tasarlamış ve bu grup hastalarda koruyucu beyin ışınlamasının sağkalım üzerine etkisini araştırmıştır⁽⁵⁸⁾. Bu çalışmaya planlanan hasta sayısının yalnızca üçte biri alınabilmiş ve bir sağkalım avantajı gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılmış bir Çin çalışmasında ise koruyucu beyin ışınlaması ile daha yüksek hastalısız sağkalım ve daha az sıklıkta beyin metastazı gözlenmiştir⁽⁵⁹⁾. Bu yüz güldürücü sonuçlara rağmen bu grup hastalarda koruyucu beyin ışınlaması standart olarak önerilen bir tedavi değildir.

Standart kemoradyoterapi uygulamalarına moleküler ajanların eklendiği çalışmaların çoğu başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Moleküler profiline bakılmaksızın tüm hastalara idame gefitinib tedavisinin araştırıldığı SWOG 0023 çalışmasında deneysel kolda sağkalımın azaldığı gözlenmiştir⁽⁶⁰⁾. Buna ek olarak cetuximab, bevacizumab ve thalidomide de araştırılmış ancak benzer sonuçlar alınmıştır⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Bir füzyon proteini olan ALK'nin inhibisyonu ile birlikte radyoterapi kullanılmasını test eden ve devam etmekte olan çalışmalar mevcuttur⁽⁶⁴⁾.

Hedefe yönelik tedavi stratejileri içinde en yeni ve en ümit vaat edeni immünoterapilerdir. Evre III KHDAK tedavisinde immünoterapi tedavisi ile ilk yüz güldürücü çalışmalar START çalışması ile olmuştur. Bu çalışmada bir MUC1 antijen spesifik kanser immünoterapisi olan tecemotide konkomitant kemoradyoterapi

sonrasında konsolidasyon veya konkomitant olarak uygulanmıştır⁽⁶⁵⁾. Konkomitant kemoradyoterapi sonrasında konsolidasyon tecemotide uygulanan hastalarda medyan sağkalım 20.6 aydan 30.8 aya çıkmıştır (p= 0.016). Yürümekte olan bir diğer çalışma ise bir faz II ECOG çalışmasıdır (00828009). Bu çalışmada, konkomitant kemoradyoterapi sonrasında konsolidasyon bevacizumab ve tecemotide uygulamasının etkinliği araştırılmaktadır.

Metastatik KHDAK'de check point inhibitörlerinin kullanımının (anti PD-1 ve anti PDL-1) sağkalım üzerine etkisinin fark edilmesinden ve de radyasyonun PDL-1 ekspresyonunu artırdığının bulunmasından sonra bu ilaçların radyoterapi ile kombine edilerek kullanılmasını araştıran bir çok çalışma başlatılmıştır⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Bu çalışmalardan biri yakın zamanda sonuçlanmış ve yayımlanmış bir faz III randomize çalışma olan PACIFIC çalışmasıdır⁽⁶⁸⁾. Bu çalışmaya, 713 hasta dahil edilmiş ve konkomitant kemoradyoterapi sonrasında hastalar durvalumab ile konsolidasyon (473 hasta) veya placebo (236 hasta) koluna randomize edilmiştir. Randomizasyondan sonra progresyonsuz sağkalım durvalumab kolunda 16.8 ay iken placebo kolunda 5.6 aydır (p< 0.0001). Bu çalışma sonrasında durvalumab evre III KHDAK tedavisinde FDA onayını almıştır.

Özet olarak evre III KHDAK tedavisinde cerrahi dışı tedavi yöntemleri son yıllarda oldukça hızlı bir gelişme göstermiştir. Bu gelişmelerden en önemlileri radyoterapi tekniklerinde ve uygulama şemalarında olan gelişmeler, hedefe yönelik ve özellikle immünoterapilerin gündeme gelmesi ile olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
2. Howlader N, Nooen A, Krapcho M et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 based on November 2011*.
3. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
4. Caglar HB, Casas F, Wang L, et al. *Lung Cancer in Decision Tools for Radiation Oncology, Medical Radiology. Radiation Oncology, Berlin Heidelberg* 2013.
5. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. *Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group* *Cancer* 1987; 59: 1874-81.
6. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. *Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.

7. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940–5.
8. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358–64.
9. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524–30.
10. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable nonsmall cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 681–6.
11. Trovo MG, Zanelli GD, Minatel E, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 573–4.
12. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1425–9.
13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
14. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723–9.
15. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593–601.
16. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–9.
17. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1452–60.
18. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
19. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191–8.
20. Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, et al. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A limited-access study—CALGB 9534. *Clin Lung Cancer* 2005; 7: 47–53.
21. Kim S, KM, Choi E, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer: Randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 7528.
22. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89: 2184–9.
23. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–704.
24. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454–60.
25. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004–10.
26. Gandara DR, CK, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006; 8: 116–21.
27. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: Analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012; 23: 1730–8.
28. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2660–6.
29. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1181–9.
30. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–86.
31. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87–98.
32. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5910–7.
33. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable

- table stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3739-45.
34. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5883-91.
 35. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015; 33: 567-74.
 36. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: A randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13: 671-8.
 37. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 953-62.
 38. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: A systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015; 87: 232-40.
 39. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 1573-88.
 40. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 452-8.
 41. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1065-70.
 42. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: Results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer* 1998; 82: 1037-48.
 43. Ball D, Bishop J, Smith J, et al. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: Final report of an Australian multi-centre trial. *Radiation Oncol* 1999; 52: 129-36.
 44. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8: 145-52.
 45. Brenner DJ, Hall EJ. Are We now able to define guidelines for moderate hypofractionation in prostate cancer radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 871-3.
 46. Prewett SL, Aslam S, Williams MV, Gilligan D. The management of lung cancer: A UK survey of oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 402-9.
 47. Chang JY, Cox JD. Improving radiation conformality in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 171-7.
 48. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 775-81.
 49. Berman AT, James SS, Rengan R. Proton beam therapy for non-small cell lung cancer: Current clinical evidence and future directions. *Cancer* 2015; 7: 1178-90.
 50. Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: Final results of a phase 2 study. *JAMA Oncol* 2017; 3e172032.
 51. Liao ZX, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattered proton therapy and intensity modulated photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1813-22.
 52. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: Cd002140.
 53. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2457-63.
 54. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99.
 55. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1344-9.
 56. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3120-5.
 57. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: Primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29: 272-8.
 58. Li N, Zeng Z-F, Wang S-Y, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with fully resected stage IIIA-N2 non small cell lung cancer and high risk of cerebral metastases after adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2015; 26: 504-9.
 59. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450-6.

60. Bradley J, Masters G, Hu C, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99.
61. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 43-8.
62. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, et al. Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: The ECOG 3598 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 616-22.
63. Socinski MA, Stinchcombe TE, Moore DT, et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small cell lung cancer: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3953-9.
64. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822496>.
65. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 59-68.
66. Tang C, Wang X, Soh H, et al. Combining radiation and immunotherapy: A new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 831-8.
67. Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-small-cell lung cancer: Role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 974-84.
68. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-129.