

BÖLÜM 16

COVID-19 PANDEMİSİNDE TORASİK TÜMÖRLER ÜNİTESİ VE TEDAVİ UYGULAMALARI

Ülkü Yılmaz, Pınar Akın Kabalak

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020 tarihinde 'Severe Acute Respiratory Syndrome corona virus 2' (Sars-CoV-2) hastalığını pandemi olarak tanımladıktan sonra tüm ülkeler için üç öncelik tanımladı: Sağlık çalışanlarının korunması, enfeksiyonun bulunduğu yardım gereksinimi olan ülkelerin korunması ve hastalık için yüksek risk taşıyan, eşlik eden hastalıkları olan ileri yaşta hastaların korunması. Hastalık için risk taşıyan, yüksek riskli hastalar tanımlamasının ilk sıralarında kanserli hastalar yer almaktadır (1). SARS-CoV-2 hastalık riski kanserli hastalarda mevcut kansere bağlı ya da bu nedenle verilen tedaviden kaynaklanan nedenlerle daha yüksektir (2).

Akciğer kanseri tüm Dünya'da erkeklerde ve kadınlarda ikinci sırada görülen, kanserler içerisinde en çok ölüme neden olan kanser türüdür (3). Kanser ve kanser tedavisinin oluşturduğu immün baskılanma nedeniyle akciğer kanserli hastalar, sağlıklı bireylere göre enfeksiyonlara oldukça yatkındır. Ayrıca akciğer kanserli hastalarda, sigara kullanımı ve sigaraya bağlı akciğer hasarı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle COVID-19'a bağlı ciddi komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı yüksektir (4,5). Hastalık sıklıkla fatal seyredebilmekte, akciğer kanserine yönelik etkin tanısal ve tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını engeller nitelikte olabilmektedir (5). Bu nedenle akciğer kanserli hastalar COVID-19'dan korunma ve tedavisinde öncelik taşımaktadır.

Eşlik Eden COVID-19 Hastalığı Olan Kanserli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 72.314 olgu içeren epidemiyolojik araştırmasında, COVID-19 tanılı olguların 107'sinin (% 0,05) kanser tanılı hasta olduğu, bu hastalardan 6'sının öldüğü, bu doğrultuda kaba mortalite oranının % 5,6 olduğu, bu değerlerin % 2,3 olarak bildirilen genel mortalite değerinin üzerinde olduğu ifade edilmiştir (6).

Çin'den bildirilen bir başka çalışmada 1.590 COVID-19 hastasının medikal öyküleri değerlendirilmiş ve olguların 18'inin (%1) kanser tanısı olduğu, bu olgulardan 5'inin akciğer kanseri tanılı olduğu (5/18, %28) bildirilmiştir (7). Bir başka çalışmada New York'da COVID-19 hastalığı nedeniyle hospitalize edilen 5.700 hastanın %6'sının kanser tanısı olduğu bildirilmiştir (8). Bir başka kohort çalışmada ise kanserli hastalarda COVID-19 has-

talık seyrinin daha ağır olduğu ve akciğer kanserli hastalarda ölüm hızı %18,1 olarak ve-rilmiştir (9). Yapılan çalışmalar kanserli hastaların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu ve enfeksiyonun bu hastalarda daha ağır seyirli olduğunu göstermektedir. Bu durumun olası nedenleri: Kanser tanılı hastaların aile bireyleri eşliğinde sık hastane baş-vurularının olması, kanserli hastaların daha yaşlı, pandemi algılarının genç bireylere göre daha zayıf, enfeksiyon koruma önlemlerinin daha zayıf olması, almış oldukları cerrahi, ke-moterapi, radyoterapi ve immünoterapi nedeniyle enfeksiyonlara duyarlılığın daha fazla olması, hastaların çok sayıda eşlik eden hastalığa sahip olması olarak sıralanabilir (10).

Klinik Seyir, COVID-19 Hastalığının Erken Tanısı ve Ayırıcı Tanı

Akciğer kanserli hastalarda tümörün ve uygulanan tedavilerin komplikasyonlarına (kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, cerrahi gibi) bağlı gelişen en sık semptomlar öksürük ve nefes darlığıdır. Bu iki semptom COVID-19 taşıyan olguların da en sık belirtisi olması nedeni ile kanserli olgularda ayırıcı tanının dikkatli yapılması gereğini doğurmak-tadır. Akciğer kanserli hastaların toraks bilgisayarlı tomografilerinde (BT) hastalık ve te-davi komplikasyonlarına bağlı çok farklı patolojik görüntüler mevcuttur. Klinik ve radyo-lojik tüm bu benzerliklere bağlı olarak akciğer kanserli bir hastada COVID-19 hastalığının ayırıcı tanısını yapmak oldukça güç olup ayrıntılı bir değerlendirmeyi gerektirir (10).

Kanser Tedavilerinin COVID-19 Hastalık Seyrine Etkileri:

Çin'den bildirilen dört retrospektif çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında, CO-VID-19 hastalığı tanısından 2-4 hafta önce aktif kanser tedavisi alan hastalarda hasta-nede ölümlerin, bu tür bir tedavi almamış hastalara göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (OR 3.99, %95 CI 2.08-7.64) (11). Daha sonra 'Uluslararası COVID-19 ve Kanser Konsorsiyum Kayıt Çalışması'nda (USA, Canada and Spain from the COVID-19 and Cancer Consortium: CCC19) ise yakın zamanda alınan aktif onkolojik tedavinin CO-VID-19 hastalığına bağlı mortalite riskini artırmadığı ortaya konmuştur. Aynı çalışmada çok değişkenli analizde bağımsız bazı faktörlerin: ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara öyküsü, iki veya daha fazla eşlik eden hastalığın olması, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statusunun 2 ve daha fazla olması, aktif kanser olması, azitromisin ve hidroksiklorokin alınmasının 30 günlük mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (12). Benzer şekilde İngiltere'den bildirilen, 800 kanser hastasının değerlendirildiği prospektif kohort çalışmada, son dört hafta içerisinde immünoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik te-davi ve radyoterapi almanın mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Mortalitenin %28 olarak bildirildiği çalışmada, son dört hafta içerisinde kemoterapi alan hastaların almayanlar ile karşılaştırıldığında mortalite riskinin artmadığı bildirilmiştir (13).

Torasik kanserli 295 hastanın değerlendirildiği TERAVOLT çalışmasında olguların %73'ünün hospitalize edildiği, %35 olgunun öldüğü bildirilmiştir (14). Bu çalışmanın 200 hasta içeren, ön raporlarının yayınlandığı çalışmada yüksek hospitalizasyon oranlarına rağmen, yoğun bakıma yatış oranının %10 olduğu bildirilmiştir (15). Üç ay içerisinde kemoterapi alan hastalarda ölüm riskinin, almayan hastalara göre daha yüksek oldu-ğu belirtilmiştir (HR 1.7, %95 CI 1.1-2.6). Hasta özellikleri değerlendirildiğinde; olguların %50'sinin metastatik hastalık olduğu, 1/3'ünün kemoterapi aldığı, ¼'ünün sadece immü-

noterapi ve %19'unun tirozin kinaz inhibitörü aldığı belirtilmiştir. Tek değişkenli analizde aktif kanser tedavisi ile ilişkili faktör olmadığı belirtilmiştir (14).

Tüm bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; akciğer kanserli hastaların ağır seyirli COVID-19 hastalığı yönünden risk altında olduğu açıktır. Ancak bu ağır seyirde etkili olan başlıca faktörler, hastanın performans durumu ve komorbiditeleri olduğundan her hasta tedavi planı için multidisipliner yaklaşım ile titizlikle değerlendirilerek tedavi planı yapılmalıdır (16).

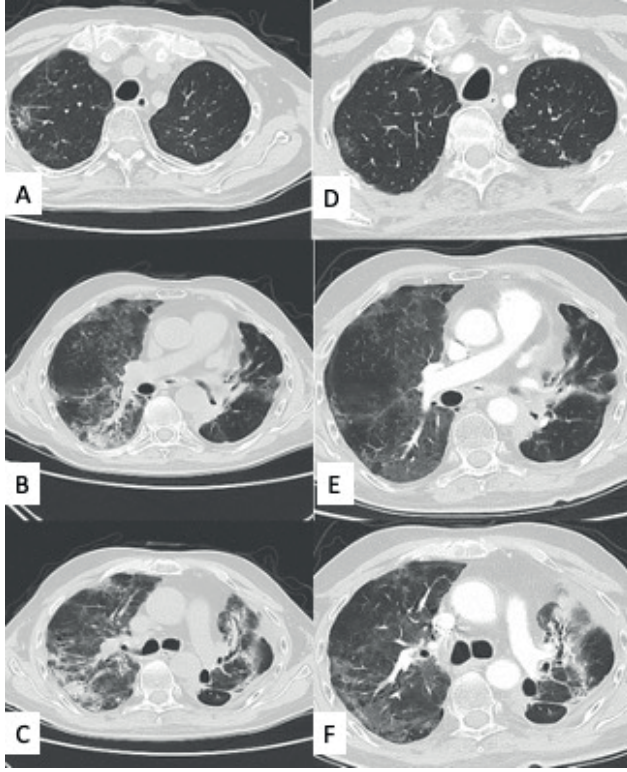
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi Torasik Onkoloji Palyatif Bakım Polikliniği'nde pandeminin başladığı 11 Mart 2020 tarihinden 11 Haziran 2020 tarihine kadar 1.943 olgu değerlendirildi. Bu olguların 341'i kemoterapi, 4'ü immünoterapi aldı. Olgularımızdan 108'i hospitalize edildi, bu süreçte 5 olgu COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi aldı. COVID-19 hastalığı nedeniyle ölüm hastalarımızın hiçbirinde gelişmedi.

COVID-19'un Erken Tanısı:

Ateş, kuru öksürük, nefes darlığı gibi solunumsal semptomlar, lökopeni, lenfopeni gibi bulgular hem COVID-19 hastalığının hem de diğer enfeksiyöz pnömonilerin en sık semptom ve bulgularındandır. Akciğer kanserli hastalarda zayıf immün sistem ve hasarlı akciğer yapısı nedeniyle pnömoni insidansı %50-70 olarak bildirilmektedir (17). Akciğer kanser tanılı hastada ateş, solunumsal semptomlar veya genel durumunda bozulma olduğunda hasta COVID-19 hastalığı yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Olgular, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı rehberi doğrultusunda olası veya kesin vaka tanımları üzerinden değerlendirilmelidir (18).

Hastadan ayrıntılı bir temas, seyahat öyküsü alınmalı, son zamanlarda değişen semptomları yönünden ayrıntılı sorgulanmalıdır. Şüpheli olgu değerlendirilirken, rutin tam kan, C-reaktif protein (CRP), hepatik ve renal fonksiyon testleri, D-dimer, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz istenmelidir. Solunum yolu örneklerinden (nazofaringeal sürüntü, balgam örneği veya alt solunum yolu örnekleri) SARS-CoV-2 için moleküler değerlendirme yapılmalıdır. Yalancı negatif sonuçlar akılda tutulmalı, negatif ve klinik olarak COVID-19'un ekarte edilemediği olgulardan en az 24 saat sonra tekrar moleküler test istenmelidir. Toraks BT görüntüleme mümkünse yapılmalıdır (Resim 1). Ayırıcı tanıda SARS-CoV-2 spesifik Ig M ve Ig G antikorları istenebilir. Olası veya kesin tanı COVID-19 olguları pandemi hastanelerinde iyileşme sürecini tamamlamalıdır (10,19).

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (Infectious Disease Society of America: IDSA) semptomatik olup, sitotoksik kemoterapi, yüksek doz kortikosteroid, sellüler immünoterapi gibi immünsupresif tedavi alan hastalarda, solid organ veya kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara temas öyküsü sorgulanmaksızın, söz konusu tedaviden 48-72 saat önce SARS-CoV-2 RNA test yapılmasını önermektedir (20). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology: ASCO) ise asemptomatik immünsupresif tedavi alacak hastalarda yapılacak olan testi merkezlerin olanakları doğrultusunda, üçüncü öncelikte önermektedir (21).



Resim 1. Kemoradyoterapi sonrası takipte iken ateş, nefes darlığı ve öksürük ile başvuran bir KH-DAK olgusu. Lenfopeni ve D-dimer yüksekliği de olması nedeni ile iki kez SARS-CoV-2 için sürüntü alınmış ve negatif saptanmıştır. Olgu olası COVID-19 pnömonisi tanısı ile tedavi altına alınmıştır. 1A-C: Başvuru sırasında; 1D-F: Tedavi sonrasında alınan BT kesitleri.

Ayırıcı Tanı:

Akciğer kanserli hastalar ileri yaş grubu hasta olmaları, genellikle pulmoner fonksiyonlarının bozuk olması, sıklıkla eşlik eden ko-morbid hastalıklarının olması nedeniyle kırılgan hasta grubunu oluşturur. COVID-19 hastalık semptomları sıklıkla hastalık seyrine eşlik eden semptomlardır ve COVID-19 hastalığının radyolojik bulgularını immünoterapi, radyoterapi ve oral tirozin kinaz inhibitör tedavilerine bağlı pnömonitisten ayırt etmek kimi zaman oldukça güçtür. Tüm şüpheli COVID-19, akciğer kanser tanılı hastalarda ayırıcı tanıya yönelik, ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır (22).

Pulmoner infeksiyonlar:

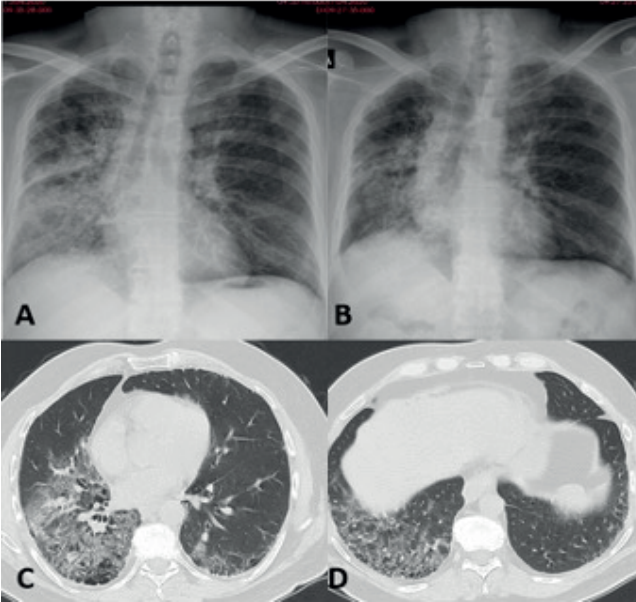
Tüm viral pnömoniler, bakteriyel pnömoniler, *Mycoplasma pneumonia*, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, lejionella pnömonisi, invaziv pulmoner aspergillozis, tüberküloz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken infeksiyon hastalıklarıdır. Ayırıcı tanıda yaklaşım etken patojenin saptanması ve gerekli durumlarda empirik antibiyotik tedavi uygulanmasıdır (10,19)

Radyasyon pnömonisi:

Radyasyon pnömonisi, toraksa uygulanan radyoterapiden (RT) 3-12 hafta sonra gelişen pulmoner inflamasyondur. Pnömonitis sıklıkla radyoterapi alanında gelişir. Radyoterapi öyküsü dışında COVID-19 hastalığı ile ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek dört klinik özelliği vardır: Semptomlar RT'den belirli bir süre sonra ortaya çıkar ki bu süre COVID-19 inkübasyon süresinden daha uzundur. Solunum semptomları ve işitilen rallere ek olarak deride RT'nin oluşturduğu pigmentasyon mevcuttur. Radyasyon pnömonisinde lökosit sayısında ılımlı bir artış söz konusudur. Son olarak da radyografik lezyonlar COVID-19'a göre daha sınırlıdır ve RT alanına lokalizedir (23). (Resim 2).

İmmün Kontrol Nokta İnhibitör (İKNİ) Tedavi İlişkili Pnömoni:

İmmün kontrol nokta inhibitörleri ile tedaviden 9 gün-19 ay, ortalama 2.8 ay, sonra gelişen immün pnömonitistir (24). Klinik tabloda nonspesifik solunum semptomları mevcuttur, radyolojik olarak elementer lezyonlar; COVID-19 pnömonisine benzer şekilde bilateral buzlu cam dansitesinde lezyonlar, retiküler dansiteler, peribronşiyal veya periferik akciğer alanlarında yerleşim gösteren konsolidasyonlardır. Ortaya çıkan klinik tablo; organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, akut interstisyel pnömoni, bronşiyolit, bronşit, radyoterapiye sekonder geç akut inflamatuvar reaksiyon (Recall fenomeni) olabilir (25). Ayırıcı tanı İKNİ tedavi öyküsü ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile yapılmalıdır.



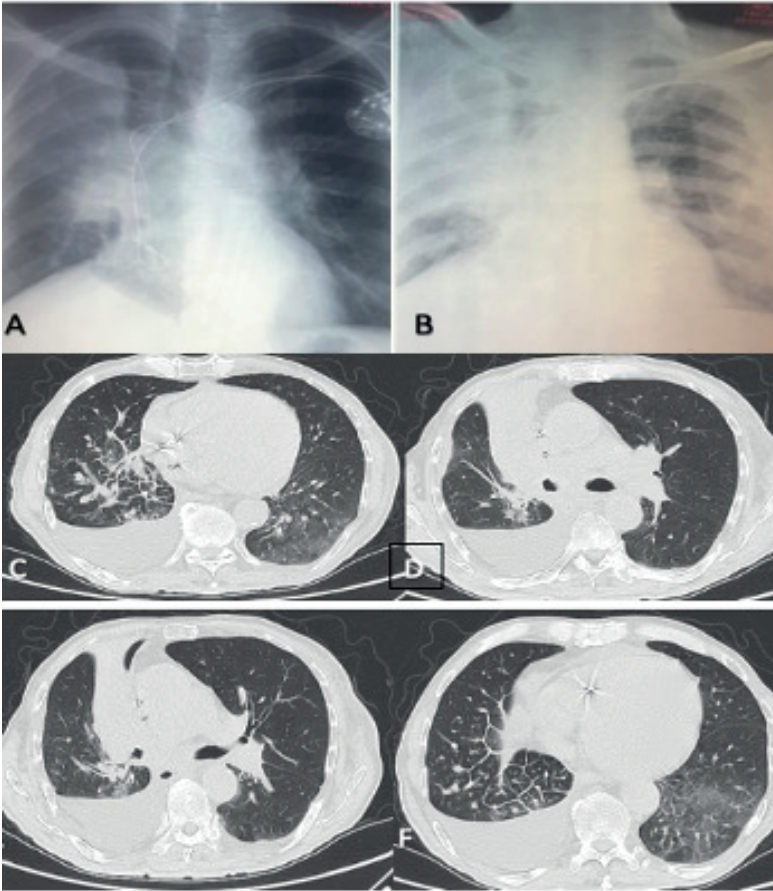
Resim 2. Kemoradyoterapi sonrası immünoterapi sürecinde iken radyasyon pnömonisi gelişen toraksa sınırlı küçük hücreli akciğer kanseri olgusu. 2A: İlk başvuru sırasındaki PA akciğer grafisi. 2B: Steroid tedavisinin 10. gününde elde edilen PA akciğer grafisi. 2C ve 2D: Bilgisayarlı tomografide sağ akciğerde belirgin, bilateral buzlu cam görünümü.

Hedefe yönelik tedavilere bağlı pulmoner toksisite:

Gefitinib, osimertinib ve erlotinib tedavisine ikincil pnömonitis gelişebilir (26). Oluşan pnömonitisin klinik ve radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisine benzer niteliktedir. Tedavi tekrar başladığında tablo tekrarlayabilir (27). İlaç öyküsü ve mikrobiyolojik değerlendirme ile ayırıcı tanı mümkündür.

Tümör progresyonu:

Difüz pnömonik tipte adeno karsinom progresyonu, lenfanjitik yayım, postobstrüktif pnömoni ile kimi zaman ayırım yapılması gerekebilir. Tedavi seyri boyunca elde edilmiş olan radyolojik değerlendirmeler ve hastanın klinik özellikleri ayırıcı tanı yapılırken göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdir.



Resim 3. Sağ akciğer yerleşimli kitle lezyon ve buna bağlı ateletazi, dekompanse konjestif kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu %25) nedeniyle hospitalize edilen hastanın yatış akciğer grafisi (Resim 3A), yatışının 5. gününde ateş ve pulmoner infiltrasyon (Resim 3B) nedeni COVID-19 pnömonisi (Balgam COVID PCR pozitif) olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografi kesitleri ateşli dönemde elde edilmiştir.

Kanserli hastada ateş:

Kemoterapiye bağlı nötropenik ateş, kemoterapiye ikincil ilaç ateşi ve neoplastik ateş ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken klinik tablolardır. Nötropeni tanımı, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ten az olması ya da başlangıçta $1000/\text{mm}^3$ 'ten az olan nötrofil sayısının 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ya da altına düşmesidir. Nötropenik ateş; ağız ya da kulaktan yapılan ölçümde vücut sıcaklığının tek bir kez, en az 38.3°C ya da bir saatten uzun süre 38°C üzerinde seyretmesi, olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya sonradan vücut sıcaklığının 12 saat içinde iki kez 38°C ve üzerine çıkması da eklenmiştir (28,29). COVID-19 hastalığında lenfopeni ile karakterize kan tablosu bu iki klinik durumun ayrımında önemlidir.

Kemoterapi sonrası ilaç ateşi; belli bir ilacın uygulanımı sonrası yükselen, ilaç kesilince düzelen ateşi tanımlar. İlaç reaksiyonlarının %3-6'sı sadece ateş ile kendini gösterir, genellikle ilaç uygulandıktan sonra 3-4. günlerde ortaya çıkar (30).

Neoplastik ateş, tümörün vücutta oluşturduğu reaksiyon sonucu ortaya çıkar, kanserli hastalarda nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedenidir. Tümör dokusundan salınan interlökin-2, interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Günümüzde neoplastik ateş ve infektif ateş ayrımında kullanılacak kesin kriterler tanımlanmamıştır. Neoplastik ateş nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlara yanlıdır (31).

Diğer nedenler:

Pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, immün aracılı miyokardit de ayırıcı tanıda düşünülmeye gereken klinik tablolardır (10).

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Akciğer Kanserinin Yönetimi

Pulmoner Nodül ve Klinik Evre I Akciğer Kanserinin Yönetimi:

Dünya'nın çok büyük bir bölümünde COVID-19 pandemisi tüm sağlık sisteminin önceliklerini değiştirmiş, tüm dikkatler bu hastalığın yönetimine odaklanmıştır. Hastalığın yönetiminde olguların tespit edilmesi, izole edilmesi, salgının kontrolüne yönelik olarak seyahat kısıtlaması ve sosyal mesafe gibi bazı kavramlara öncelik verme zorunluluğu klinisyenleri kimi hastalıkların yönetiminde gecikme ile risk alma arasında denge kurmak zorunda bırakmıştır. Bu anlamda karar verilmesi gereken önemli bir konu da nodül takipleri olmuştur. Bu konuda yol gösterici olması amacıyla Amerikan Göğüs Uzmanları Derneği (American College of Chest Physicians: ACCP; CHEST), Amerikan Radyoloji Derneği ve Amerikan Toraks Derneği tarafından da desteklenen bir yaklaşım önerisi hazırlanmıştır (32). Bu çalışmada nodül yaklaşım rehberleri gözden geçirilmiş ve pandemi sürecinde kullanılmak üzere 12 klinik senaryo üzerinden öneriler sunulmuştur, Tablo 1 ve 2'de rehber önerileri verilmiştir (32-36). Raporda öneriler Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) önerileri doğrultusunda acil olmayan durumlarda görüntüleme, kontrol aralıklarını açmak üzere hazırlanmıştır (37).

COVID-19 PANDEMİSİNDE TORASİK TÜMÖRLER ÜNİTESİ VE TEDAVİ UYGULAMALARI

İnsidental saptanan, malignite olasılığı düşük; <8 mm, buzlu cam dansitesinde veya kısmi solid, solid komponenti 6-8 mm nodüllerde pulmoner nodül değerlendirilmesinin ertelenebileceği belirtilmiştir. Nodül boyutlarının >8 mm olduğu durumlarda ertelemek yerine rehber önerileri doğrultusunda değerlendirme önerilmektedir. Malignite olasılığı < % 25 nodüllerde değerlendirme 3-6 ay ertelenebilirken, olasılığın % 25-85 olduğu nodüllerde Pozitron emisyon tomografisi (PET) veya cerrahi dışı bir yöntemle doku tanısına ulaşmak için ilgili merkeze yönlendirme önerilmektedir. Malignite olasılığının % 85'in üzerinde olduğu durumlarda ise derhal ek tanisal tetkiklere gerek olmaksızın tedavi planlaması yapılması önerilmektedir (32).

Tablo 1. COVID-19 öncesi solid akciğer nodüllerinin değerlendirme kılavuzları (32).

Nodül	CHEST ³³	The Fleischner Der-neği ³⁴	Lung-RADS ³⁶	BTS ³⁵
< 6 mm (100 mm ³)	DR: ≤4 mm opsiyonel takip > 4-6 mm, 12 ay sonra takip YR: ≤ 4 mm, 12 ay sonra Takip > 4-6 mm, 6-12 ay sonra takip	DR: takibe gerek yok YR: opsiyonel 12 ay sonra takip	Yıllık takibe geri dönme (kategori 2) Yeni saptanan 4-6 mm, 6 ay (kategori 3)	< 5 mm: takibe gerek yok 5-6 mm: 12 ay, eğer boyut artışı yoksa 24 ay sonra takip, Volüm stabil ise takipten çıkar, Gözetim veya değerlendirme için diğer seçenek eğer > 400-gün VDT, eğer ≤ 400-gün VDT ise değerlendir
≥ 6 to < 8 mm (100-250 mm ³)	DR: 6-12 ay sonra takip YR: 3-6 ay sonra takip	DR: 6-12 ay (multipl ise 3-6 ay), ardından tercihen 18-24 aylar arası kontrol YR: 6-12 ay (multipl ise 3-6 ay), 18-24 ay arası kontrol	6 ay (kategori 3) Eğer nodül yeni ise 3. Ayda control (kategori 4A)	3. ay ardından 12. ayda kontrol eğer VDT > 400 gün, eğer boyut artışı yoksa 24 ayda tekrar Bt değerlendirme
≥ 8 mm (250 mm ³)	< 5% risk, 3 ay içinde kontrol 5%-65% risk, PET-CT çekimi/ cerrahi dışı biyopsi > 65% risk Fizyolojik testler ve evreleme sonrası direk tedavi	3. ayda BT kontrolü, PET/CT, veya doku elde edilmesi	8-15 mm, 3. ayda kontrol (kategori 4A) ≥15, ≥ 8, ve Yeni çıkmış/ büyüyor ise, İleri inceleme (kategori 4B)	Brock model ile değerlendir < 10% risk varsa yukarıda belirtildiği gibi takip > 10% risk, PET/CT çek ve Herder model (< 10% ise takip, > 70% rezeksiyon)

BTS: British Thoracic Society; CHEST: the American College of Chest Physicians; COVID-19: coronavirus disease 2019; YR: yüksek-risk; DR: düşük-risk; Lung-RADS: Lung CT Screening Reporting and Data System (Akciğer Tomografisi Tarama Raporlama ve Veri Sistemi; VDT: volume doubling time (hacim ikiye katlanma süresi).

^aLung-RADS was designed to be used in the context of screen-detected lung nodules (saptanan akciğer nodülleri bağlamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır).

Tablo 2. COVID-19 öncesi subsolid akciğer nodüllerinin değerlendirme kılavuzları (32).

CHEST ³³	The Fleischner Der-neği ³⁴	Lung-RADS ³⁶	BTS ³⁵
< 6 mm BC: Rutin takip gerekli değil	< 6 mm BC: Rutin takip gerekli değil KS: Rutin takip gerekli değil Multipl: 3-6 ay BT, stabil ise 2 ve 4. Yılda BT	BC:<30 mm veya herhangi bir boyut, değişmeden kaldı; yıllık taramaya geri dönme (Kategori 2) KS: <6 mm: yıllık taramaya geri dönme(Kategori 2)	< 5 mm: Takip gerekli değil
≥ 6 BC: 12 ay, ardından 3 yıl, yıllık KS: < 8 mm solid, 3, 12, 24 ay, ardından 5 yıl, yıllık >8 mm solid, 3 ay, sebat ediyorsa ileri değerlendirme	≥ 6 BC: 6-12 ay, ardından 5 yıla kadar her 2 yılda takip KS: 3-6 ay ardından 5 yıl, yıllık takip Multipl: 3-6 ay, ardından değerlendirme en şüpheli nodül üzerinden	BC: >30mm veya yeni: 6 ay sonra BT (Kategori 3) KS: Solid component<6 mm (Kategori 3); 6 ay sonra BT; Solid component ≥6-8 mm veya yeni veya büyüyen<4 mm, 3 ay sonra BT (Kategori 4A); Solid komponent≥ 8 mm veya yeni, büyüyen ≥4 mm ileri değerlendirme (Kategori 4B)	≥ 5 mm: 3 ay sonra BT; değişen morfoloji, stabil: Brock modeli ile malignite risk hesaplama: <%10 ise 1, 2 ve 4 yıllık BT ile takip, Risk >%10 ise gözetim, biyopsi veya rezeksiyon

BC: Buzlu cam, KS: Kısmi solid

Klinik Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda primer tümörün boyut ve büyüme hızı, metabolik aktivitesi, hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak karar verilir. Yavaş büyüme hızına sahip olduğu düşünülen tümörlerde cerrahi koşullar gerektiriyorsa ertelenebilir. Bu hastaların tedavi kararı mutlaka multidisipliner konseyde verilmelidir (32).

Tanı ve Evreleme:

Akciğer kanseri şüpheli hastaya tanısal yaklaşımda başlıca amaç, histolojik tanı için en az invaziv yöntem ile doku tanısına ulaşmaktır (38). Eğer mümkünse, aerosol oluşumunu minimize etmek ve SARS-CoV-2 bulaşını sınırlamak için transbronşiyal yaklaşımlar yerine transtorasik biyopsi tercih edilmelidir. Öncelikle invaziv görüntüleme yöntemleri yerine BT, PET-BT gibi non-invaziv mediastinal evreleme tercih edilmelidir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile nodal evreleme, BT ve PET-BT’de şüpheli görüntü yok ise ihmal edilebilir. Evre III hastalıkta nodal hastalık radyolojik olarak belirgin ise EBUS ile doku tanısı olmaksızın tedavi planı yapılabilir. Doku tanısı her zaman için altın standart olmakla birlikte, kaynakların çok kısıtlı olduğu durumlarda likid biyopsi düşünülebilir (39,40).

Erken Evre Akciğer Kanseri Tedavisi:

Evre I/II ve rezeksiyona uygun evre III KHDAK'li olgularda seçkin tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon veya ablatif tedavilerdir (38). SARS-CoV-2 test pozitif hastalarda cerrahi rezeksiyon 2-3 hafta ertelenmelidir.

Rezeksiyona uygun evre IIIA (T3N1) hastalık söz konusu ise cerrahi tedavi indüksiyon tedavisinin ardından planlanabilir, rezeksiyon planında adjuvan tedavinin mümkün olduğunca geç başlanacak şekilde planlanması önerilir. Bu yaklaşımda amaç; hastanın pandeminin pik yaptığı süreçte sık hastane ziyareti ile enfeksiyon riskini ve kemoterapiye bağlı immüsupresyonu önlemektir (41).

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) veya stereotaktik ablatif radyoterapi 5cm'den küçük, lenf bezi olmayan KHDAK'de oldukça etkin ve minimal riskle uygulanabilen bir tedavidir. Bu süreçte mümkün olduğunca SBRT fraksiyon şemalarının kısaltılması, tek fraksiyonda verilebilecek dozun mümkün olduğunca yüksek olması önerilmektedir (42).

Brakiterapi erken evre, rekürren veya küçük endobronşiyal obstrüktif lezyonlarda önerilmekle birlikte hasta sedasyonu, bronkoskopi ve multidisipliner koordinasyon gerektirdiğinden pandemi sürecinde alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (38).

Pandemi sürecinde evre I hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmemekte, adjuvan tedavi uygulanması planlanan hastalarda başlama zamanı postoperatif 3-4. aya kadar uzatılabilmektedir. Belirgin komorbiditeleri olan 75 yaş üzeri hastalarda adjuvan tedaviden kaçınılması önerilmektedir (39).

Lokal İleri Evre Akciğer Kanseri:

Lokal ileri evre KHDAK oldukça heterojen bir hasta grubundan oluşur. Alt grupların özellikleri doğrultusunda rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi tedavileri farklı kombinasyonlarda uygulanabilir ancak bu evrede en sık uygulanan yaklaşım; sisplatin temelli kemoterapi ve toplam 60 Gy, 30 fraksiyonda uygulanan radyoterapi, ardından uygulanabilen merkezlerde durvalumab ile konsolidasyon tedavisidir (43, 44). Bu yaklaşımda amaç küratiftir; tedavi planı yapılırken hastalar COVID-19 hastalık riski, gelişebilecek tedavi ilişkili toksisiteler, tedaviyi güvenli uygulayabilmek için güvenli koşulların sağlanabilmesi yönünden titizlikle değerlendirilmelidir (38). Güncel bilgiler ışığında SARS-CoV-2 enfeksiyon kliniğinin şiddeti ile kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Ancak COVID-19 tanısından önceki 14 gün içerisinde kemoterapi öyküsü varsa ağır komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (45). Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda bu durum desteklenmemiştir (13,14). Tedavi planı yapılırken hastalar titizlikle değerlendirilmelidir. Seçilen sistemik tedavi miyelosupresyon riski düşük, tedavi uygulama süresi kısa, hastane başvuru sıklığı mümkün olduğunca seyrek olacak şekilde düzenlenmelidir. Eş zamanlı tedavi şemalarından; pemetreksed ve sisplatin tedavisi, infüzyon süresi uzun olmakla birlikte, üç haftalık periyodlar ile uygulandığından tercih edilebilir. Günlük ya da haftalık tedavi protokol-

lerinden, bu süreçte mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Eğer mümkünse uzun infüzyon süresi olması ve yüksek doz steroid ile premedikasyon gerektirmesi nedeniyle paklitakselden kaçınılması, kısa infüzyon süresi ve steroid koruyucu etkinliği nedeniyle nanopartikül albümin bağlı paklitaksel uygulanımı önerilmektedir. Olası nötropeniden korunma amacıyla tedavi protokollerinde granülosit koloni stimülan faktörler yer almamaktadır (38,39).

Alternatif kemoradyoterapi protokolleri ile radyoterapi fraksiyonlarının azaltılarak daha yüksek dozun uygulandığı şemalar olmakla birlikte bu uygulamalarda toksisite olasılığı yüksek olduğundan tedavi planı sırasında hastalarda risk-yarar oranı titizlikle değerlendirilmelidir (38,39).

COVID-19 ve İmmünoterapi:

Programlı hücre ölümü protein (PD-1) periferik immün toleransın sağlanmasında anahtar roledir, bu proteinin ligandı olan PD-L1 veya PD-L2 süregelen veya başlangıç immün yanıtı inhibe eder. PD-1 ve PD-L1'in monoklonal antikorlar ile blokajı anti kanser etkinlik sağlar (46).

Akut viral enfeksiyon sırasında, CD8 T hücre yüzeyinde PD-1 ifadesi artar ve PD-1 blokajı akselere viral klerens ile sonuçlanır (47). Virus türüne bağlı olarak enfekte dokuda yoğun bir inflamasyon gelişir. Viral klerensin ardından çoğalan virüs spesifik T hücreler 'T-cell memory' hücreleri oluştururlar ve bu hücrelerin bir türü enfekte dokuda, örneğin akciğerde, kolonize olarak 'Tissue-resident memory T-cell' hücre grubunu oluşturur (48). Bu aşamada PD-1 ve ligandı PD-L1/2'nin ifadesi ileri doku hasarını önleyecektir, bu yolağın blokajı ise immünotatoloji ile sonuçlanacaktır. Akut viral enfeksiyon sırasında PD-1'e ek olarak CD-4, CD-8 T hücreler ve PD-L1 interferon tip 1 ve interferon gama gibi sitokinler tarafından artırılır, sonuçta TLR gibi virüs tanıyan reseptörler de uyarılır. Virüs ile enfekte hücreler tarafından PD-L1 ifadesi T hücreleri inhibe eder ve böylece enfekte hücreler etkin bir şekilde elimine edilir. Akut viral enfeksiyonun bir diğer modelinde PD-L1 ifadesi akut viral enfeksiyonun ileri aşamalarında doku hasarını önlemektedir. Böylece viral klerens minimum doku hasarı ile tamamlanmaktadır (49). Sonuç olarak PD-1/PD-L1 yolağının blokajı viral enfeksiyon seyrini nasıl etkiler? Bu sorunun yanıtı COVID-19 için açık değildir. TERAVOLT çalışma sonuçlarına göre immünoterapi COVID-19'da olumsuz seyir ile ilişki değil gibi görünmektedir (15).

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri:

Hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, kemo-immünoterapinin ileri evre KHK-DAK'de kullanımı bir grup hastada sağ kalımda artış sağlamaktadır. Tedaviye başlama ve ara verme kararı pandemi sürecinde hem hekim hem hasta açısından büyük bir sorun oluşturmaktadır. Akciğer kanser semptomları, COVID-19 ile benzer olduğundan hastalar tedavi öncesi dikkatle, ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Genel önlemler, hastanın hastane ziyaretlerini azaltacak, tedavi yan etkilerini en az seviyede tutacak şekilde alınmalıdır. Yanıt değerlendirmeleri her iki siklus yerine üç veya dört siklusta yapılmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ait radyolojik bulguların, ilaca bağlı ve İKNI tedavileri ile ilişkili

pnömonitisten ayrımı güç olduğundan, bu tür durumlarda tanısal testler ile hastalar değerlendirilmelidir (38,39).

Tedavi almamış hastalar:

Bu hastalarda öncelikle uluslararası tedavi rehberleri doğrultusunda mutasyon, PD-L1 değerlendirmesi yapılmalıdır. Yaşlı, kırılğan, eşlik eden hastalıkları olan ve tümör yükü çok fazla olmayan hastalarda tedavi bir süre geciktirilebilir. Tüm kararlar hasta ve hasta yakınları ile tartışılmalıdır. İlaç seçilirken miyelosupresyon etkisi minimum olanlar tercih edilmeli, koloni stimülan faktörtörler standart rehberlerde yer almasa da kullanılmalıdır. Pemetreksed kullanıldığında deksametazon dozu minimumda tutulmalıdır. Skuamoz ve non-skuamoz karsinomda PD-L1 düzeyi yüksek tümörlerde eğer şartlar uygun ise pembrolizumab tedavisi kemoterapi veya kemoterapi-immünoterapi kombinasyonuna tercih edilebilir (38, 39).

İmmünoterapi:

İmmünoterapi infüzyonları genellikle 3-4 haftada bir uygulanmakla birlikte daha geniş aralıklı intervallerin de etkin olabildiği bildirilmektedir, bu durum özellikle immünoterapiden yanıt alınmış olan ve tedavinin 6-12. ayındaki hastalar için geçerlidir. Güncel veriler immünoterapinin ikinci yılında tedavinin durdurulabileceğini desteklemektedir (38,39).

Hedef mutasyonu olan hasta:

Bu hastalarda pandemi sürecinde mevcut tedavinin devamı önerilmektedir. Takipler mümkün olduğunca uzaktan sağlık sistemi ile yapılmalı, teletıp uygulamaları mümkün olduğunca kullanılmalıdır (38,39).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):

Oldukça agresif, kemoterapi yanıtı bir tümör olan KHAK'de ilk aşama tedavinin ertelenebilmesi nadiren mümkün olabilir. Toraksa sınırlı hastalıkta seçkin tedavi kemoradyoterapidir. Daha kısa tedavi şemalarında artmış toksisite söz konusu olduğundan, doz redüksiyonu özellikle yaşlı, hipertansiyonu olan, nötropeni ve COVID-19 için risk altındaki hastalarda düşünülmelidir. Oral etoposid pandemi sürecinde hastane ziyaretlerini azaltabileceğinden tedavi protokolünde yer alabilir.

Metastatik hastalıkta standart tedavi etoposid-platin tedavisidir. Son zamanlarda sağ kalımda artış sağladığı gösterilen atezolizumab tedavi protokollerine eklenmiştir (50). Bu tedavide etkinlik çok belirgin olmadığı gibi prediktif bir belirteç de söz konusu değildir, bu nedenle pandemi sürecinde tedavi planından çıkarılabilir. Nötropeni riski göz önünde bulundurularak koloni stimülan faktör kullanımı ve doz redüksiyonu düşünülmelidir (38,39). İkinci ve daha ileri aşama tedaviler hasta ve hasta yakınları ile risk-yarar yönü ile tartışılarak ertelenebilir.

Genel Önlemler

Sigara içen hastalarda sigaranın bırakılması temel önem taşımaktadır. Bu doğrultuda hasta değerlendirilmeli ve gerekli yaklaşımlarda bulunulmalıdır. Tedavi uygulamalarında nötropeniye önlemeye yönelik koloni stimülan faktör kullanım endikasyonu genişletilmelidir. Güncel rehberlerde orta nötropeni riski olan hasta tedavilerine de koloni stimülan faktör kullanımı eklenmiştir (51). Rutin takipler 3-6 ayda bir olacak şekilde ötelenmeli, seyrekleştirilmeli, mümkün olduğunca tele-tıp (video-telefon) uygulamaları kullanılmalıdır.

Palyatif radyoterapi uygulamalarında kısa tedavi şemaları uygulanacak şekilde düzenlemeler önerilmektedir, örneğin kemik metastazlarında 8-24 Gy tek fraksiyon, spinal kord veya hava yolu obstrüksiyonlarında 17 Gy tek fraksiyon dozları önerilmektedir (52). Hiperkalsemi veya semptomatik kemik invazyonu dışında osteoklast inhibitör tedavi uygulamaları ertelenebilir (39).

Sonuç olarak, COVID-19 salgını tüm Dünya’da ve ülkemizde ciddi bir kriz yaratmış ve sağlık kaynakları, akciğer kanseri olan hastalar için yüksek kalitede kesintisiz bakım sunabilme yeteneğimiz üzerinde benzeri görülmemiş bir baskı oluşturmuştur. Akciğer kanserli hastaların tedavisi her zaman oldukça entegre ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmiştir. Hızla değişen yerel koşulları ve mevcut kaynakları, çeşitli tedavilerin risklerini ve faydalarını ve bunların hastalar, personel ve hastane sistemleri üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurarak en etkin tedavinin uygulanmasına yönelik birtakım düzenlemeler yapılması kaçınılmaz olmaktadır. COVID-19 salgını sırasında kanser bakımının verilmesi ve koordinasyonunun temel ilkeleri mümkün olduğunca takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-24-february-2020> (Erişim: 26 Şubat 2020).
2. Addeo A, Friedlander A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat Rev* 2020; 88:102041.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7-30.
4. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:20-1.
5. Calabrò L, Peters S, Soria JC, Di Giacomo AM, Barlesi F, Covre A, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med* 2020; 8:542-4.
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145-51. (In Chinese.)
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS- CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335-7.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052-9.

9. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: A multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10:783-91.
10. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. Clinical Guideline: Clinical recommendations on lung cancer management during COVID-19 pandemic. *Thoracic Cancer* 2020; 11:2067-74.
11. Tang LV, Hu Y. Poor clinical outcomes for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol* 2020; 21:862-4.
12. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-18.
13. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team, Kerr R, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1919-26.
14. Horn L, Whisenant JG, Torri V, Huang L, Trama A, Paz-Arez LG, et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival (abstract). *J Clin Oncol* 38:2020 (suppl; abstr LBA111).
15. Garassino MC, Whisenant JG, Huang L, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:914-22.
16. Poortmans PM, Guarneri V, Cardoso MJ. Cancer and COVID-19: what do we really know? *Lancet* 2020; 395:1884-5.
17. Akinosoglou KS, Karkoluias K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:8-18.
18. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf (Erişim: 20 Temmuz 2020)
19. Guo H, Chen X, Su C, Liu Y, Wang H, Sun C, et al. Challenges and countermeasures of thoracic oncology in the epidemic of COVID-19. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9:337-47.
20. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> (Erişim: 20 Temmuz 2020).
21. ASCO Special Report: Guide to Cancer Care Delivery during the COVID-19 Pandemic. May 19, 2020 <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>
22. Passaro A, Peters S, Mok TSK, Attili I, Mitsudomi T, de Marinis F. Testing for COVID-19 in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2020; 31:832-4.
23. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017; 38:201-8.
24. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709-17.
25. Wang H. Clinical Diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thoracic Cancer* 2020;11;191-7.
26. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Osimertinib for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M-positive Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med* 2017; 56:2325-8.
27. Klastersky JA. Adverse events of targeted therapies. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:395-402.
28. Hızel K, Tunçcan ÖG. Nötropenik ateş İç: Gülhan M, Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Destek Tedavi. 2. Eds. İstanbul: Content Ed Net Türkiye; 2016:239-57.
29. Febril nötropeni çalışma grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004; 9:5-28.

30. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, Ohue Y, Takemeto S, Mizoguchi K, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24:615-9.
31. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005;13:870-7.
32. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Coi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158:406-15.
33. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone P, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(suppl 5):e93S-e120S.
34. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284:228-43.
35. Baldwin DR, Callister ME; Guideline Development Group. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70:794-8.
36. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS). www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads. (Erişim: 13 Nisan 2020).
37. Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html#take_precautions. (Erişim: 14 Nisan 2020).
38. Dingemans AC, Soo RA, Jazieh AR, Rice SJ, Kim YT, Teo LLS, et al. Treatment guidance for patients with lung cancer during the coronavirus 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1119-36.
39. Singh AP, Berman AT, Marmarelis ME, Haas AR, FeigenberSJ, Braun J, et al. Management of Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. *JCO Oncol Pract*. 2020; OP2000286.
40. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al: American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* doi:10.1097/LBR.0000000000000681
41. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020; 21:619-21.
42. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, Bradley J, Daly ME, DeRuysscher D, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiother Oncol* 2020; 146:223-9.
43. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable Stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38:706-14.
44. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCL. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-50.
45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.

46. Karadurmuş N, Kaya A, Göksel T, Yılmaz Ü, Tülek N. Akciğer kanserinde immünoterapi ve tedavide multidisipliner yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2020; 68:66-75.
47. David P, Megger DA, Kaiser T, Werner T, Liu J, Chen L, et al. The PD/PD-L1 pathway affects the expansion and function of cytotoxic CD8(+) T cells during an acute retroviral infection. *Front Immunol* 2019; 10:54.
48. Shin H. Formation and function of tissue resident memory T cells during viral infection. *Curr Opin Virol* 2018; 28:61-7.
49. Schonrich G, Raftery MJ. The PD-1/PD-L1 axis and virüs infections: a delicate balance. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9:207.
50. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Maximilian JH, et al. First line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220-9.
51. National Comprehensive Cancer Network: NCCN hematopoietic growth factors: Short-term recommendations specific to issues with COVID-19 (SARS-CoV-2). https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.pdf
52. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4001-11.