

# Küçük Hücreli Akciğer Kanseri: Tanı, Tedavi ve Takip için ESMO Klinik Uygulama Kılavuzu



## SPECIAL ARTICLE

Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>☆</sup>

A.-M. C. Dingemans<sup>1,2</sup>, M. Früh<sup>3,4</sup>, A. Ardizzoni<sup>5</sup>, B. Besse<sup>6,7</sup>, C. Faivre-Finn<sup>8</sup>, L. E. Hendriks<sup>2</sup>, S. Lantuejoul<sup>9</sup>, S. Peters<sup>10</sup>, N. Reguart<sup>11</sup>, C. M. Rudin<sup>12</sup>, D. De Ruyscher<sup>13</sup>, P. E. Van Schil<sup>14</sup>, J. Vansteenkiste<sup>15</sup> & M. Reck<sup>16</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Q1 Committee

**Çeviri:** Ass. Dr. Nazan Erbaş Kanat, Uzm. Dr. Pınar Akın Kabalak

Bu ESMO Klinik Uygulama Kılavuzu, küçük hücreli akciğer kanserini (KHAK) yönetmek için önemli öneriler sağlar.

- Klinik ve patolojik tanı, evreleme ve risk değerlendirmesi, tedavi ve takibi kapsar.
- Yerel-bölgesel, ileri / metastatik ve tekrarlayan KHAK için tedavi algoritmalarını sağlar.
- Tüm öneriler multidisipliner bir uzmanlar grubu tarafından derlenmiştir.
- Öneriler, mevcut bilimsel verilere ve yazarların toplu uzman görüşlerine dayanmaktadır

## KANIT DÜZEYLERİ VE ÖNERİ DERECELERİ

Kanıt düzeyleri ve öneri dereceleri (Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System'den uyarlanmıştır) (46).

KANIT DÜZEYLERİ	
I	İyi metodolojik kalitede (düşük yanlılık potansiyeli) en az bir büyük randomize, kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar veya heterojenlik içermeyen, iyi yürütülmüş randomize çalışmaların meta-analizleri
II	Yanlılık (daha düşük metodolojik kalite) şüphesi olan küçük randomize çalışmalar veya büyük randomize çalışmalar veya bu tür çalışmaların ya da heterojenite gösteren çalışmaların metaanalizleri
III	Prospektif kohort çalışmaları
IV	Retrospektif kohort çalışmaları veya vaka kontrol çalışmaları
V	Kontrol grubu olmayan çalışmalar, vaka raporları, uzman görüşleri

ÖNERİ DERECELERİ	
A	Önemli bir klinik fayda sağlayan etkinlik için güçlü kanıt, şiddetle tavsiye edilir
B	Etkinlik için güçlü veya orta düzeyde kanıt, ancak sınırlı bir klinik yararı vardır, genellikle tavsiye edilir
C	Etkinlik veya fayda için yetersiz kanıt, risk veya dezavantajlardan(advers olaylar, maliyetler vb.) ağır basmaz, opsiyonel
D	Etkinliğe veya olumsuz sonuçlara karşı orta düzeyde kanıt, genellikle tavsiye edilmez
E	Etkinliğe veya olumsuz sonuçlara karşı güçlü kanıtlar, asla önerilmiyor

## SIKLIK VE EPİDEMİYOLOJİ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), akciğer kanserinin en agresif formudur. KHAK kemoterapiye hızlı yanıt veren ve radyoterapiye (RT) 'ye duyarlı bir kanser türü olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım%10'un altındadır (1). KHAK insidansı son on yılda azalmakta olup, prevalansı Avrupa toplumunda 10.000'de 1-5'tir ve bu haliyle yetim hastalık(orphan disease) olarak tanımlanmaktadır (2,3). KHAK sıklığı kadın ve erkek cinsiyette eşit yaygınlıktadır; ancak yaşlı hastalardaki (>70yaş) oranı 1975'de %23'e, 2020'de %44'eyükselmiştir (2, 4).Üç çalışmada gösterildiği gibi bilgisayarlı tomografi (BT) taraması sağkalıma katkı sağlamaz (5,6). Bu muhtemelen KHAK 'in görüntüleme teknikleri arasındaki zamanda ve geç evrede tespit edilmesi ile birlikte agresif bir kanser olmasına bağlıdır. KHAK tütün kullanımı ile oldukça ilişkili olduğundan, sigaranın önlenmesi veya bırakılması hastalığın klinik etkisini azaltmak için en etkili stratejidir.

## TANI-PATOLOJİ/MOLEKÜLER PATOLOJİ

Küçük hücreli akciğer kanseri'nin tanısı ve moleküler patolojisi / biyolojisi ile ilgili bilgiler, Bölüm 1'de (metin içinde) bulunabilir. Ek Materyal, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207> adresinde mevcuttur.

## EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRME

TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sınıflandırmasının 7. versiyonu, sınırlı ve yaygın hastalıkta daha önce kullanılan alt bölümler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir prognostik değere ile KHAK için uyarlanmıştır [IV, A] (7). Sekizinci baskı TNM'ye göre hastalık aşamalarının açıklaması ve medyan, 1 yıllık ve 2 yıllık toplam sağkalım (TS) verileri; ilave materyalin bölüm 2'sinde (İlave tablolar S1 ve S2) olarak belirtilmiştir ve <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207> adresinden ulaşılabilir (8). Ancak, klinik çalışmalarda uyumlu olması için, sınırlı hastalık terimi yani bir hemitoraks ile bölgesel lenf nodları ile sınırlı hastalık ve yaygın hastalık terimleri kullanılmıştır. Bu nedenle, bu kılavuzda da sınırlı ve yaygın hastalık terimleri kullanılmıştır.

KHAK tanısı konan hastalar için evreleme çalışması **Tablo 1'de** gösterilmiştir. Tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri yapılmalıdır [V, A]. Otoimmün aracılı olası paraneoplastik nörolojik semptomlara dikkat edilmelidir (9); bunların saptanması, immünoterapinin kullanılı hale gelmesi ile giderek daha önemli hale gelmektedir[V, C]. Metastatik olmayan hastalıkta solunum fonksiyon testleri önerilir (10). Görüntüleme bir toraks ve karın BT'sinden oluşur [IV, A]. BT taramasında metastaz olmaması durumunda, görüntüleme bir kemik sintigrafisi(ya da mevcut ise FDG-PET BT) [V, B] vemanetik rezonans görüntüleme (MRG) veya MRG mevcut/mümkün değilse daha az duyarlı olan beyin

BT taraması ile tamamlanmalıdır [III, A] (11). Uygun olan ancak profilaktik kranial radyasyona (PKI) girmek istemeyen evre IV hastalığı olan hastalarda, kemoterapiden sonra bir başlangıç MRG önerilir ve ardından takip sürecinin bir parçası olarak seri MRG önerilir [III, B] (12). Anormal kan sayımı veya kan-kemik iliği infiltrasyonu belirtileri olması durumunda, kemik iliği tutulumunu doğrulamak için bilinen ek metastazı olmayan hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önerilir [V, C]. FDG-PET kullanımı KHAK'de hala tartışılmaktadır. Küçük prospektif serilerin incelendiği bir derlemede hastaların %9'unda evrede artış, %4'ünde evrede düşüş yaşanmıştır (13). Bu serilerin çoğunda, metastatik bölgelerin patolojik doğrulanması elde edilmemiştir. FDG-PET kullanılarak yanlış pozitif sonuçlar bildirildiğinden, tedavi planını değiştirecekse bir metastazın varlığı patolojik olarak doğrulanmalıdır [II, C]. Sınırlı evre KHAK'de farklı RT programlarını araştıran randomize CONVERT çalışmasında, PET-CT ile evrelendirilen hastaların% 57'sinin sonuçları, geleneksel CT taraması ile evreleme yapılanlardan farklı değildi (14). KHAK'de PET-BT için sınırlı kanıt göz önüne alındığında, BT'de metastazı olmayanlar arasında küratif tedavi için hasta seçimindeki rolü tartışılmalı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, FDG-PET, RT için hacimlerin belirlenmesinde yardımcı olması açısından önerilir [III, A]. Şüpheli bir soliter metastazın yeterince teşhis edilememesi veya teşhisin tedavinin başlamasını önemli ölçüde geciktirmesi durumunda, lezyon, metastatik hastalığın tanısını doğrulamak için iki KT siklusu sonrasında yeniden değerlendirilebilir. Plevral sıvı / perikardiyal sıvı olası tek metastaz yeri ve metastaz için sıvı incelemeleri negatifse, tedavi M0 durumuna göre yapılmalıdır. KHAK'deki kötü prognostik faktörler, bozulmuş performans durumu (PS), kilo kaybı, ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) ve düşük sodyum [uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH)] içerir (15). Ek olarak, daha yüksek toplam tümör hacmi, kemoradyoterapi (KRT) ile tedavi edilen lokal olarak ilerlemiş KHAK'li hastalarda olumsuz bir prognostik faktördür (16).

**Tablo 1: KHAK'nin tanı ve evreleme çalışması**

<b>Öykü ve fizik muayene</b> Tıbbi geçmiş (sigara öyküsü ve komorbiditeler dahil) PS Fiziksel Muayene Paraneoplastik sendromların değerlendirilmesi (özellikle immünoterapiye başlarken)
<b>Laboratuvar analizi</b> CBC, karaciğer enzimleri, sodyum, potasyum, kalsiyum, glikoz, LDH ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır.
<b>Görüntüleme</b> Tüm hastalarda toraks ve karın BT'si yapılmalıdır; FDG – PET – CT isteğe bağlıdır Kemik metastazı şüphesi varsa ve başka bir metastaz yoksa, FDG-PET mevcut değilse kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Evre I-III hastalığı olan hastalarda beynin görüntülenmesi (tercihen MRG) zorunludur. PKI için uygun olan ancak PKI yaptırmamayı seçen evre IV hastalığı olan hastalar için beyin MRG önerilir.
<b>Tümör biyopsisi</b> Bir KHAK teşhisi tercihen bir biyopsinin histolojik incelemesine dayalı olarak değerlendirilir. Planlı ameliyat durumunda, invaziv mediastinal evreleme gereklidir.

### Fonksiyonel değerlendirme

Cerrahi veya RT adayı olan evre I-III KHAK'li hastalar için solunum fonksiyon testi (FEV1, VC, DLCO) gereklidir.

Pulmoner fonksiyon testleri sınırlı olduğunda cerrahi planlanıyorsa, siklus ergometrisi ile VO2 max değerlendirmesi yapılmalıdır.

CBC, tam kan sayımı; BT, bilgisayarlı tomografi; DLCO, akciğerin karbon monoksit için difüzyon kapasitesi; FDG, [18F] 2-floro-2-deoksi-D-glikoz; FEV1, zorlu ekspiratuar hacim; LDH, laktat dehidrojenaz; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; PKI, profilaktik kraniyal ışınlama; PET, pozitron emisyon tomografisi; PS, performans durumu; RT, radyoterapi; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri; VC, vital kapasite; VO2 max, maksimum oksijen alımı.

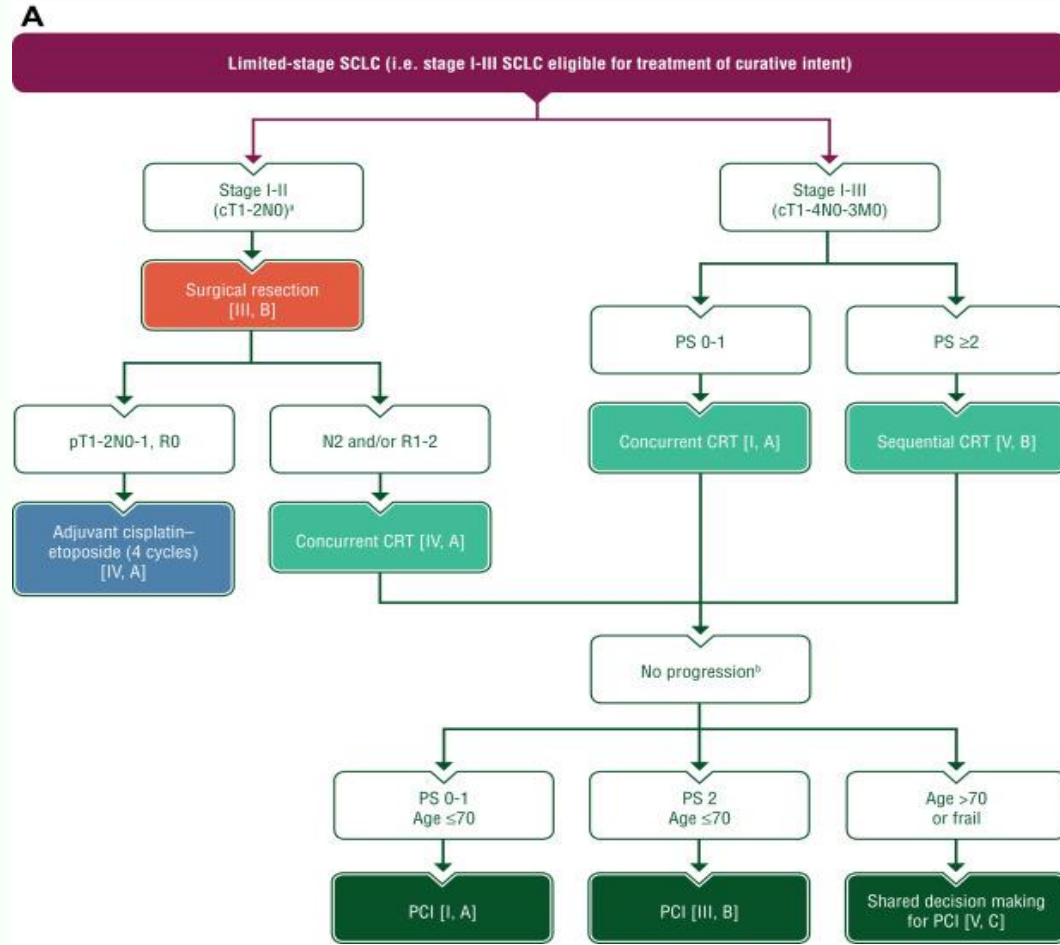
### Öneriler

- KHAK evrelemesi TNM 8. baskıya [IV, A] göre yapılmalıdır
- İlk değerlendirme sigara öyküsü, fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, sodyum, potasyum, kalsiyum, glikoz, LDH, kreatinin ve akciğer fonksiyon testini (eğer lokalize hastalıkta) içermelidir [V, A].
- Otoimmün aracılı potansiyel paraneoplastik nörolojik semptomlara dikkat edilmelidir [V, C].
- Toraks ve karın için kontrastlı BT önerilir [IV, A].
- Lokalize hastalıkta beynin görüntülenmesi, tercihen MRG ile yapılması önerilir [III, A].
- Beyin MRG ayrıca PKI uygulanmayan evre IV hastalar için önerilir [II, B].
- FDG-PET, sınırlı evreli hastalıkta evreleme için isteğe bağlıdır. Tedavi kararlarını değiştiren FDG-PET bulguları patolojik olarak doğrulanmalıdır [II, C]. Bununla birlikte, FDG-PET RT hacim planlamasına yardımcı olması açısından önerilir [III, A].
- Sınırlı evre hastalıkta, FDG-PET-BT yapılmadığında ek kemik sintigrafisi tavsiye edilir [V, B].
- Sınırlı evreli hastalıkta, kemik iliği tutulumunu düşündüren anormal kan sayımı durumunda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önerilir [V, C].
- İmmünoterapiye uygun hastalarda paraneoplastik bozuklukların saptanmasına dikkat edilmelidir [V, C].

## TEDAVİ

### Sınırlı evre hastalığın yönetimi

Sınırlı evre hastalık (yani küratif tedaviye uygun evre I-III) tedavisi için önerilen tedavi algoritması [Şekil 1](#) A'da gösterilmektedir .



BSC, en iyi destekleyici bakım; c, klinik; ChT, kemoterapi; CRT, kemoradyoterapi; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; IO, immünoterapi; iv, intravenöz; M, metastaz; MCBS, ESMO-Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; N, nod; PKI, profilaktik kraniyal ışınlama; PS, performans durumu; R, rezeksiyon; RT, radyoterapi; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri; T, tümör; TFI, tedavisiz aralık. <sup>a</sup>Kapsamlı patolojik mediastinal evrelemeden sonra. <sup>b</sup> PKG'nin rolü, evre I-II KHAK'li hastalarda, > 70 yaş hastalarda ve zayıf hastalarda iyi tanımlanmamıştır. Bu durumlarda, beyin MRG gözetimi seçeneği de dahil olmak üzere ortak karar verme önerilir. <sup>c</sup> Karboplatin, 70 yaş hastalarda veya toksisite profiline [II, C] göre sisplatin ile değiştirilebilir. <sup>d</sup> PKI'dan önce MRG'da beyin metastazı yok. <sup>e</sup> PS'si 2 olan hastalarda, ChT dozunun azaltılmasını ve / veya G-CSF profilaksisini düşünün.

**Cerrahi ile birlikte multimodal tedavinin rolü:** KHAK için cerrahi rezeksiyonun endikasyonları ve sonuçları tartışmalıdır ve KHAK'li hastaların sadece küçük bir kısmı cerrahi rezeksiyon için uygundur. 2017'de, bir Cochrane sistematik incelemesi, şu anda mevcut olan randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) evre I-III hastaların yönetiminde cerrahi rezeksiyonun rolünü desteklemediği sonucuna varmıştır (17). Ancak güncel verilerin eksikliği ve mevcut kanıtların kalitesinin düşük olması nedeniyle sonuçlar sınırlı değere sahiptir. Rezeksiyon yapılan 205 KHAK'li hastanın yakın tarihli bir retrospektif analizinde, patolojik evre I ve II olanlar için, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla% 63,8 ve% 65,5 idi (18). Ulusal Kanser Veritabanının başka bir analizinde, lobektomi ve adjuvan KT uygulanan evre I / II KHAK'li 507 hasta, aynı anda KRT alan hastalarla karşılaştırıldı (19). Medyan TS cerrahi yaklaşım lehine saptandı (TS: 48.6 ay vs. 28.7 ay,  $P < 0.0001$ ). Kapsamlı çalışmalardan sonra, multimodal tedavi yaklaşımı bağlamında cerrahi, klinik evre I ve II hastalığı olan hastalarda (cT1-2N0) [III, B] ve karma KHAK-KHDAK histolojisine sahip olduğundan şüphelenilenlerde düşünülebilir (20). KHAK, soliter pulmoner nodül için ameliyat edilen hastalarda %4-12 oranında tesadüfi bir bulgu olabilir (21).

KHAK'de cerrahi tedavi düşünüldüğünde, kapsamlı patolojik mediastinal evreleme gereklidir [IV, A] (22,23). KHDAK'de olduğu gibi, cerrahi tedavinin amacı Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği (IASLC) kriterlerine [III, A] göre tam (R0) rezeksiyon olmalıdır (24). İntraoperatif olarak sistematik bir nodal diseksiyon yapılmalıdır [IV, A]. Sublober rezeksiyon önerilmez [V, E]. KHAK'nin agresif doğası nedeniyle, ameliyatı beklerken, unrezektabl veya inkürabl hastalığa ilerleme riski dikkate alınmalıdır.

Ulusal Kanser Veritabanının bir analizinde, pT1-2N0M0 KHAK için R0 rezeksiyonu yapılan 954 hastanın 5 yıllık OS oranı% 47 idi (25). Çok değişkenli bir analize göre, adjuvan kemoterapi (KT) veya KT ile birlikte proflaktik kranial ışınlama (PKI)'nın, adjuvan tedavi verilmeyen olgulara göre daha iyi sağkalım ile ilişkili bulundu. Bu nedenle adjuvan KT, KHAK'nin cerrahi rezeksiyonundan sonra uygulanmalıdır [IV, A]. Beklenmedik, pozitif mediastinal lenf nodları (N2) veya R1-R2 rezeksiyonu olan hastalarda adjuvan KT, radyoterapi (RT) ile birlikte tercihen de eşzamanlı olarak kombine edilmelidir [IV, A] (22).

Lokal olarak ilerlemiş KHAK'li hastalarda indüksiyon KT'nin rolü net olarak belirlenmemiştir ve bu yaklaşım KHAK için endike değildir (20).

Daha sonra tartışılacağı gibi, PKI'nin rolü tam olarak belirlenmemiştir.

**Eş zamanlı kemoradyoterapi: Kemoterapi şekli ve siklus sayısı:** Sınırlı evre (evre I-III) KHAK'si olan hastalar için tercih edilen KT rejimi sisplatin ile birlikte etoposittir [I, A] (26). Sisplatin uygulanabilir olmadığında, karboplatin+etoposid olası bir alternatiftir ve küçük karşılaştırmalı çalışmalarda benzer veya biraz daha kötü sonuçlar görülmüştür [II, A] (27). Standart doz uygulanmalıdır, örneğin; sisplatin 60-80 mg/m<sup>2</sup> 1.gün ve etoposide 100-120 mg/m<sup>2</sup> 1-3. gün her 3 haftada bir özellikle ilk iki döngü sırasında doz azaltımından kaçınarak (28). Sisplatin dozu da 3 gün boyunca bölünmüş olabilir (etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3.günler ve sisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> 1-3. günler), bu daha iyi tolere edilme eğilimi gösterir ve hidrasyon için ihtiyacı azaltır (29).KRT ile birlikte granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kullanımı, GM-CSF'nin randomize bir çalışmasına dayanılarak tavsiye edilmemiştir, ancak CONVERT çalışmasından daha yeni veriler bu

ajanların endike olduğunda güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermişlerdir [II, B] (29,30,31).Döngü sayısı genellikle dördtür, Sadece küçük serilerde lokalize KHAK'de dört ve altı döngü karşılaştırılmıştır (32)

KHDAK için KRT'den sonra konsolidasyon tedavisi olarak durvalumab ile immün kontrol noktası inhibisyonunun uygulanmasının başarısı, sınırlı evre KHAK'de bu yaklaşıma olan ilgiyi artırmıştır (33).KRT ile tedavi edilen hastalarda nivolumab-ıpilimumab ile konsolidasyon tedavisi, randomize faz II STIMULI çalışmasında araştırılmıştır (34). Bununla birlikte, nivolumab-ıpilimumab ile tedavi edilen hastalarda gözlemsel gruba kıyasla progresyonsuz sağkalımda (PFS) veya TS'de herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu anlamda immünoterapinin rolünü ele alan bir dizi çalışma devam etmektedir ( [NCT02046733](#) , [NCT03540420](#) , [NCT03703297](#) , [NCT03811002](#) ).

**Radyoterapi programı:** Çok erken evre hastalığı olan hastalar haricinde T1-4N0-3M0 tümürlü ve PS değeri 0-1 olan hastalar, eş zamanlı KT ve torasik RT ile tedavi edilmelidir [I, A]. Mevcut standart tedavi olan KT ile eşzamanlı olarak verilen günde iki kez RT, her ikisi de sisplatin+etoposid ile birlikte uygulanmak kaydıyla, günde iki kere 45 Gy, 3 haftadan fazla, 30 fraksiyonda uygulanan tedaviningünde 45 Gy, 5 haftadan fazla, 25 fraksiyonda uygulanan tedaviye sağkalım anlamında üstünlüğünü gösteren randomize kontrolü bir çalışmaya dayanır (35). Ancak toksisite ile ilgili endişeler nedeniyle (eski bir çalışmada hastaların üçte biri grade 3 radyasyon özofajiti geliştirmiştir), günde iki kez RT'nin rutin kullanımına ilişkin bir fikir birliği yoktur.

CONVERT çalışması, her ikisi de ikinci siklustan itibaren başlayarak KT ile eş zamanlı olmak üzere günde iki kez RT (45 Gy /30 fraksiyonda, 3 hafta boyunca) ile günde bir kez daha yüksek RT dozunu (66 Gy /33 fraksiyonda, 6.5 hafta boyunca) karşılaştırdı (29). CONVERT, TNM sınıflandırması kullanılarak PET-CT ile evrelenen ve modern RT teknikleriyle tedavi edilen (örn. Üç boyutlu konformal RT veya elektif nodal ışınlama olmaksızın yoğunluk modülasyonlu RT) hastalara sonuç verileri sağlayan ilk RKK'dir (14). Sonuçlara göre TS, iki grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi. Her iki kolda elde edilen TS, literatürde daha önce bildirilenden daha yüksekti ve toksisite ise çok daha düşüktü (>% 50 azalma). 2 ve 5 yıllık ortalama sağkalım günde iki kez RT alan grupta sırasıyla %56 ve %34 iken günde tek doz RT alan grupta %51 ve %31 idi. Gruplar arasında evre 3-4 özofajit (% 19'a vs. % 19) veya evre 3-4 radyasyon pnömonisi (% 3'e vs. % 2) açısından fark yoktu. Ek olarak bir Norveç faz 2 RKK; günde iki kez 45Gy/30fraksiyon ve günde bir kez 45Gy/15fraksiyon karşılaştırmasında majör toksisitede hiçbir fark olmadığını gösterdi, günde iki kez 45Gy/30fraksiyon alan grupta sayısal olarak ortalama sağkalım daha yüksekti (36).Günde iki kez RT (45 Gy / 3 hafta boyunca 30 fraksiyon) bu hasta grubunda standart bakım olarak kalmalıdır [I, A].Günde iki kez RT lojistik nedenlerden dolayı mümkün değildir, günde bir kez RT (66 Gy / 33 fraksiyon 6 hafta boyunca) alternatif bir seçenektir. Bununla birlikte, eşzamanlı KRT'nin rolünün 70 yaş üstü veya kırılğan hastalarda iyi tanımlanmadığı unutulmamalıdır.

Radyoterapi ve KT'nin zamanlaması ile ilgili olarak, klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, torasik RT'nin mümkün olduğu kadar erken, tercihen KT'nin birinci veya ikinci döngüsünden itibaren başlatılması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, KT ile yüksek doz torasik RT'nin zamanlamasını araştıran iki yeni meta-analiz, OS'de erken (KT'ye başladıktan 30 gün önce) ve daha sonra (KT'nin başlamasından > 30 gün sonra) RT başlatılması arasında fark

göstermedi. Ancak erken RT'de, geç torasik RT ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir toksisite insidansı (hematolojik, özofajit ve kardiyak toksisite) bildirilmiştir (37,38). Bununla birlikte, bireysel hasta verilerini içeren meta analizde, risk oranı (HR), hastaların doz azaltımı veya gecikmesi olmaksızın KT aldığı çalışmalarda, daha erken /daha kısa RT alan çalışmalara göre anlamlı bir şekilde daha olumlu yönde bulunmuştur [HR 0.79; % 95 güven aralığı (CI) 0.69-0.91] [II, A] (37). Hastanın performans durumu veya risk altındaki organlara düşen radyasyon dozu erken torasik RT uygulamasına izin vermediğinde, üçüncü KT siklusunun başlangıcına kadar ertelenebilir [II, B].Ardışık KRT, zayıf PS, komorbiditeler ve/ veya hastalık hacmi nedeniyle eşzamanlı KRT için aday olarak kabul edilmeyen hastalar için bir seçenektir [V, B].

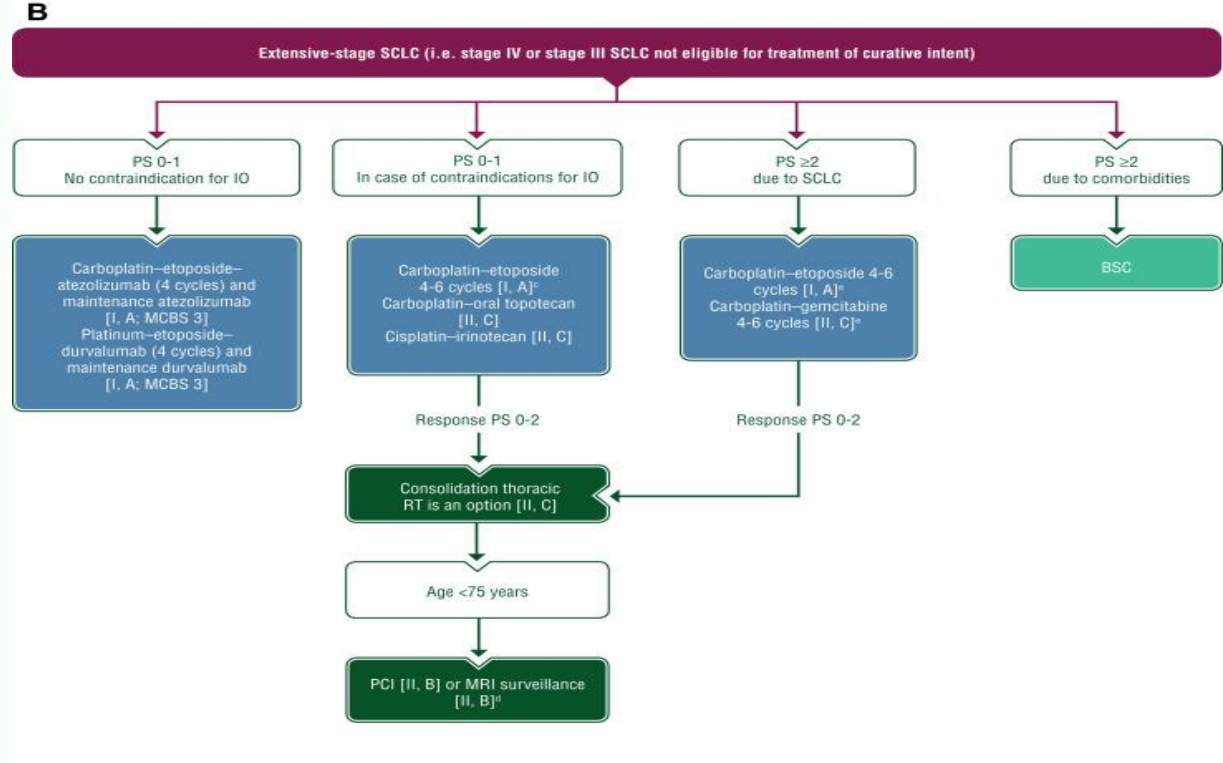
**Radyoterapide tedavi hacmi:** Ardışık KRT'de, optimum hedef volüm bir tartışma alanı olmaya devam etmektedir. Çağdaş görüntüleme veya RT teknikleri olmadan tarihsel bir Southwest Onkoloji Grubu (SWOG) çalışması,KT'den sonra geniş volümlü RT'ye kısmi veya stabilyanıt elde eden hastalar (KT öncesi tümör hacmi+mediasten) veya azaltılmış hacimli RT (2 cm'lik bir sınır ile KT sonrası tümör hacmi) ve ardından ek KT alan hastaları randomize etti (39). Lokal nüks oranı her iki kolda da benzerdi. Bu nedenle, KT sonrası primer tümör hacminin radyasyon alanına dahil edilmesi önerilir [II, B].

KT sonrası nodal hedef hacimle ilgili prospektif çalışma yoktur. Bu nedenle, KHDAK'ye benzer şekilde, hedef hacimde KT'den önce dahil olan lenf nodu istasyonlarının dahil edilmesi önerilir [V, B]. BT taramalarına dayanarak elektif lenf nodu ışınlamasının ihmal edilmesi, lenf nodu başarısızlığına neden olabilir bu nedenle dikkatle kullanılmalıdır (40). Tedavi öncesi PET-CT taramalarına dayalı seçici nod ışınlamasının elektif nod ışınlamasının yerini alıp alamayacağı, iki küçük tek kollu çalışmada ele alınmıştır (41,42).Her iki çalışma da ümit verici derecede düşük nodal rekürrens oranları gösterdi. Dahası, CONVERT çalışmasında, elektif nod ışınlaması tüm hastalarda ihmal edilmiş ve bunların yarısı PET-CT kullanılarak evrelendirilmiştir (29). İzole lenf nodu başarısızlıklarının insidansı henüz rapor edilmemiştir, ancak sağkalım sonuçları bugüne kadar bildirilen en iyi sonuçlardır. Bu nedenle, elektif lenf nodu ışınlamasının ihmal edilmesi yaklaşımı yerine seçici lenf nodu ışınlaması önerilir (yani ilgili nodlar, PET-CT'de FDG tutan, CT'de büyümüş ve /veya biyopsi pozitif) [III, A].

**Profilaktik kranial ışınlamanın rolü:** PKI, semptomatik beyin metastazı riskini önemli ölçüde azaltır ve tam remisyonu olan hastalarda TS'yi artırır (3 yıllık TS'de% 5,4 mutlak iyileşme) (43).PS'si 0-1 olan ve KRT'ye yanıtı olan hastalara bu nedenle PKI önerilmelidir [I, A].Hastalar genellikle KRT'den sonra PS> 2 ile gelir, ancak çok azı PKI klinik çalışmalarına ve meta-analizlere dahil edilmiştir. PS değeri 2 olan hastalarda PKI düşünülebilir [III, B] (43). Önerilen doz, 10 günlük fraksiyonda 25 Gy'dir [I, A] (44).Bununla birlikte, PKI'nin rolünün, beyin metastazı geliştirme riski daha düşük olan evre I-II KHAK'li hastalarda ve>70 yaşındakilerde veya kırılğan hastalarda o kadar iyi tanımlanmadığı unutulmamalıdır. Bu gibi durumlarda, ortak karar verme tavsiye edilir [V, C]. Sunulan ancak henüz tam olarak yayınlanmamış bir faz III çalışmasında (NCT01780675) nörobilişsel düşüş açısından hipokampal koruyucu PKI'nin hiçbir yararı olmadığı belirtildi. Devam eden ek bir çalışma bu soruyu ele almaktadır (NCT01797159).



**Yaygın evre hastalık yönetimi:** KHAK'li hastalar daha yaşlı olma eğilimindedir (% 44'ı > 70 yaş üstüdür), daha fazla komorbiditeye ve tanıda zayıf bir PS'ye sahiptir. Bununla birlikte, hızlı yanıtlar beklendiğinden, çoğu durumda KT ile tedavi en iyi palyasyonu sunar. Yaygın evre hastalık (yani evre IV veya küratif için uygun olmayan evre III ) tedavisi için önerilen tedavi algoritması [Şekil 1](#) B'de gösterilmektedir.



**Şekil 1B: Yaygın evre hastalığı olan hastalarda (yani evre IV veya küratif için uygun olmayan evre III )**

BSC, en iyi destekleyici bakım; c, klinik; ChT, kemoterapi; CRT, kemoradyoterapi; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; IO, immünoterapi; iv, intravenöz; M, metastaz; MCBS, ESMO-Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; N, nod; PKI, profilaktik kraniyal ışınlama; PS, performans durumu; R, rezeksiyon; RT, radyoterapi; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri; T, tümör; TFI, tedavimsiz aralık. <sup>a</sup>Kapsamlı patolojik mediastinal evrelemeden sonra. <sup>b</sup> PKG'nin rolü, evre I-II KHAK'li hastalarda, > 70 yaş hastalarda ve zayıf hastalarda iyi tanımlanmamıştır. Bu durumlarda, beyin MRG gözetimi seçeneği de dahil olmak üzere ortak karar verme önerilir. <sup>c</sup> Karboplatin, 70 yaş hastalarda veya toksisite profiline [II, C] göre sisleptin ile değiştirilebilir. <sup>d</sup> PKI'dan önce MRG'da beyin metastazı yok. <sup>e</sup> PS'si 2 olan hastalarda, ChT dozunun azaltılmasını ve / veya G-CSF profilaksisini düşünün.

**Birinci aşama kemoterapi:** Onlarca yıldır, ortalama sağkalım 9-10 ay, progresyonsuz sağkalım 5-6 ay ve 1 yıllık OS ~% 35 ile platin+etoposid tedavisi yaygın evre KHAK için tercih edilen ilk seçenek tedavi olmuştur [I, A ] (26). Bireysel hasta verilerinin bir meta-analizinde, sisleptin ve karboplatin arasında OS açısından fark olmadığı gösterildi (45). Bu meta-analizde daha genç hastalarda (<70yaş) sonucun sisleptin ile orta derecede daha iyi olabileceği görülmektedir. Tedaviye karar verirken toksisite profilleri de dikkate alınmalıdır: Sisleptin, bulantı, kusma ve renal toksisite gibi daha fazla non-hematolojik toksisite ile ilişkilendirilirken, karboplatin daha fazla miyelosupresyona yol açar. Bu nedenle, yaygın evre KHAK'de sisleptin, karboplatin ile değiştirilebilir [I, B]. Ancak bazı hastalar için yaş (<70 yaş), PS ve toksisite profili dikkate alındığında sisleptin tercih edilebilir [II, C]. Birçok RKÇ,

KHAK'de idame tedavisini araştırmıştır, ancak hişbiri altı siklus platin+etoposid'dört siklus ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar göstermemiştir [I, A] (46).

Japon Kooperatif Onkoloji Grubu'ndan (JCOG 9511) yapılan bir çalışma, sisplatin ve etoposide kıyasla sisplatin ve irinotekan kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar gösterdi(medyan TS: 12.8vs. 9.4 ay) (47). Bununla birlikte, bu bilgi, Asya dışı büyük bir çalışmada doğrulanamadı(48).12 RKC'nin (7'si ince yazılmış) yeni bir meta-analizi, evre IV KHAK'li hastalarda sisplatin+etoposid ve sisplatin+irinotekan arasında sonuşlarda fark olmadığını göstermiştir (49).Zayıf PS olan hastalarda platin+oral topotekan ve karboplatin+ gemsitabin için platin+etoposidten aşağı olmadığı gösterilmiştir [II, C] ( 50,51).

**Birinci basamak sistemk tedavide immünoterapinin rolü:** İmmünoterapi, çeşitli malignitelerde kanser tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir ve KHAK'de aktif bir araştırma alanı olmuştur.

İlk umut verici faz II alışma sonuşlarına rağmen, ipilimumabın birinci basamak platin+etoposid ile kombinasyon halinde kullanılması, bir faz III RKC'de KT ile karşılaştırıldığında klinik sonuçları iyileştirmedeği gösterilmiştir (52).

Son zamanlarda, iki çift kör, faz III RKC(IMpower133 ve CASPIAN)sonuçları temel alınarak yaygın evre KHAK'de birinci basamak tedavide yeni bakım standartları oluşturulmuştur (53,54). IMpower133 çalışmasında yaygın evre KHAK'de 4siklus için üç haftada bir etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>, 1-3 günler)+karboplatin(eğri altındaki alan (AUC) 5, 1. gün) kombinasyonu ile birlikte birinci basamak atezolizumabın(1200 mg, 1. gün) plasebo ile karşılaştırarak etkinlik ve güvenliği değerlendirildi. Hastalarda PKI tedavisine izin verilirken konsolidasyon RT'sine verilmedi. İlk ara analizde, TS ve araştırmacılarca değerlendirilen PFS'den oluşan ortak sonlanım noktasına ulaşılmıştır. Ortalama TS, atezolizumab için 12,3 ay (% 95 CI, 10,8-15,9 ay) iken plasebo için 10,3 ay (% 95 CI, 9,3-11,3 ay) (HR 0,70;% 95 CI 0,54-0,91; P = 0,0069) idi. Atezolizumab grubunda hastaların% 34'ü 18. ayda hayattayken, plasebo grubundakilerin % 21'si hayattaydı (55).Medyan PFS, atezolizumab için 5,2 ay (% 95 CI 4,4-5,6 ay) iken plasebo için 4,3 ay saptandı (% 95 CI 4,2-4,5 ay) (HR 0,77;% 95 CI 0,62-0,96; P = 0,017). Faydalar hasta alt grupları arasında tutarlıydı. Önemli bir nokta, PFS ve TS'de elde edilen ılımlı fayda, yeni bir prediktif belirtecin tanımlanması ve TMB'nin bu yeni kombinasyon için bir prediktif değerini olmadığını gösteren araştırma gerekliliğini açıkça ortaya koymuştur. CASPIAN, önceden tedavi edilmemiş, yaygın evre KHAK'li hastalarda durvalumab'ı değerlendiren üç kollu bir çalışmadır. Hastalar 1: 1: 1 oranında platin (karboplatin AUC 5-6 veya sisplatin 75-80 mg / m<sup>2</sup>, 1. gün) + etoposid (80-100 mg / m<sup>2</sup>, 1-3. Gün) ve durvalumab (1500 mg, 1. gün), tremelimumab ile veya tremelimumab olmadan (75 mg, 1. gün), 4 siklus boyunca her 3 haftada bir, ardından her 4 haftada bir 1. günde durvalumab tedavisi veya 6 kür platin+ etoposid tek başına (kontrol kolu) olarak randomize edilmiştir.

PKI (araştırmacının takdirine bağlı olarak) sadece kontrol kolunda izin verildi. Durvalumab'ın KT'ye eklenmesiyle TS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir, ortalamaTS durvalumab+ KT için 12.9 ay (% 95 CI 11.3-14.7 ay) , platin+tek başına etoposid için 10.5 ay (% 95 CI 9.3-11.2 ay) (HR 0,75;% 95 CI 0,62-0,91; P = 0,0032) olarak saptandı (56).18 ayda TS durvalumab iin% 32.0 (% 95 CI% 26.5 ila% 37.7) iken, sadece KT grubunda% 24.8 (% 95 CI% 19.7 ila% 30.1) idi. Faydalar hasta alt grupları arasında tutarlıydı ve yaşam kalitesi korundu (57). Tremelimumabın, durvalumab ve platin dublet tedavisine eklenmesi, KT'ye kıyasla sonuşlarda herhangi bir iyileşme göstermedi. Benzer sonuçları ve karşılanmamış ciddi

bir ihtiyacı karşılamaları bağlamında, her iki çalışma da immünoterapi ihtiyacını doğru çıkarır niteliktedir. Ancak, her iki çalışmada da sadece iyi klinik durumu olan hastaların (yani PS 0-1, asemptomatik veya tedavi edilmiş beyin metastazları) çalışmayadahil edildiğini vurgulamak önemlidir. Ayrıca hastaların ortalama yaşı nispeten düşüktü (62-64 yaş). Evre IV KHAK'de, atezolizumab veya durvalumab, platin+etoposid ile kombinasyon halinde, KT''ye uygun evre IV, PS'si 0-1 olan tüm uygun KHAK tanıli hastalara sunulmalıdır [I, A; ESMO-Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği (ESMO-MCBS) v1.1 skoru: atezolizumab için 3 ve durvalumab için 3].

Yakın zamanda bildirilen KEYNOTE-604 çalışmasında, yaygın evre KHAK hastalar, 4siklus 200 mgpembrolizumab veya plasebo, ardından idame tedavisi olarak pembrolizumab veya plasebo ile platin (karboplatin AUC 5 veya sisplatin 75 mg / m<sup>2</sup>, 1. gün) ve etoposid (100 mg / m<sup>2</sup>, 1-3. Günler) almak üzere randomize edilmiştir (58). PKI her iki kolda da isteğe bağlıydı. Çalışma ortak birincil PFS son noktasına ulaştı (HR 0.75;% 95 CI 0.61-0.91; P = 0.0023); ancak, TS için önceden belirlenmiş anlamlılık eşiği karşılanmadı (HR 0.80;% 95 CI 0.64-0.98; P = 0.0164). Pembrolizumab grubundaki 2 yıllık OS % 22.5 iken sadece KT grubunda% 11.2 idi.

CheckMate 451 çalışması, plaseboya kıyasla nivolumab+ipilimumab veya tek başına nivolumab ile idame tedavisinde TS iyileşmesi göstermedi (HR 0.92;% 95 CI 0.75-1.12; P = 0.37 ve HR 0.84;% 95 CI 0.69-1.02)(59).

**Yaygın evre KHAK'de torasik radyoterapi:** İki tane faz III RKÇ, yaygın evre KHAK'de torasik RT'nin rolünü araştırmıştır. Jeremic ve ark.'nın çalışmasında, toplam 210 hasta üç siklus sisplatin+etoposid ile tedavi edilmiştir (60). Uzak metastazlarda tam yanıt olan hastalar, ya eş zamanlı günlük karboplatin+etoposid ile torasik RT ve ardından iki döngü sisplatin+etoposid veya ek dört siklus sisplatin+etoposid aldı. Uzak metastazlarda tam yanıt olan tüm hastalar ayrıca PKI aldı. Torasik RT alan hastalar, yalnızca KT alanlara göre anlamlı derecede daha iyi sağkalım oranlarına sahipti (medyan TS 17ayakarşı 11 ay; 5 yıllık sağkalım sırasıyla% 9.1'e karşı% 3.7; P = 0.041). Akut yüksek dereceli toksisite RT grubunda daha yüksekti.

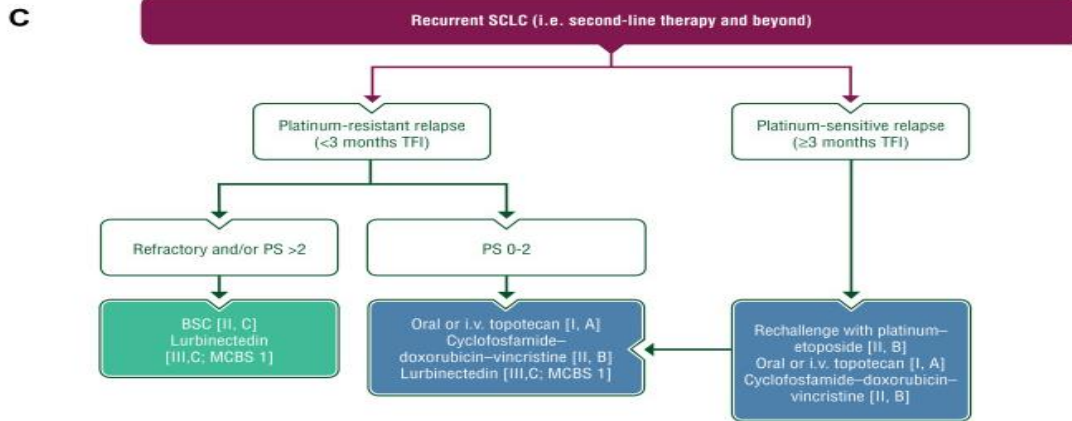
CREST çalışmasında, KT'ye yanıtı olan 495 yaygın evre KHAK tanıli hasta, tek başına PKI veya torasik RT ile PKI (30 Gy / 10-15 fraksiyon) alacak şekilde randomize edildi (61).1 yıllık TS'de (birincil sonlanım noktası) anlamlı bir iyileşme gözlenmedi: torasik RT için% 33'e karşı torasik RT almayan grupta% 28.Önceden planlanmış bir ikincil analizde, 2 yıllık TS torasik RT grubunda % 13 iken, RT almayan grupta % 3 idi (P = 0.004).Yapılan ek analiz, rezidüel intratorasik hastalığı (bir sınıflandırma faktörü) olan hastalarda TS'nin torasik RT grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğunu gösterdi (HR 0.81;% 95 CI 0.66-1.00; P = 0.044) (62).Tedavi kolları arasında toksisitede önemli bir farklılık görülmedi. Bu nedenle, KT'den sonra yanıt veren 0-2 PS'li hastalarda, rezidüel primer tümöre ve lenf nodlarına RT (30 Gy / 10 fraksiyon) bir tedavi seçeneğidir [II, C]. Torasik RT ve immünoterapinin entegrasyonu hakkında veri yetersizliği vardır; bu gelecekteki araştırmalarda araştırılmalıdır.

**Yaygın evre KHAK de profilaktik kranial ışınlama:** Profilaktik kranial ışınlama, <75 yaş, PS 0-2 olan ve birinci basamak KT sonrasında progresyon göstermeyen evre IV KHAK hastaları için standart bir tedavidir [II, B]. PKI, sadece gözlemlenildiğinde semptomatik beyin metastazlarının oluşumunu azaltır ve daha uzun bir medyan sağkalım sağlar. PKI'nin yaygın evre KHAK'li hastalarda sağkalım yararı sağladığını gösteren çalışmalarda, hastalar beyin metastazları için önceden taranmamıştır (43,63). Bir Japon faz III

RKÇ, yaygın evre KHAK'li hastalarda PKI'nin etkinliğini araştırdı(12).Platin içeren KT'den sonra MRG'da beyin metastazı olmayan 224 hasta, PKI (25 Gy / 10 fraksiyon) ve MRG takibi veya sadece MRG takibi (1 yıl boyunca her 3 ayda bir ve daha sonra 18 ve 24. aylarda) olacak şekilde randomize edildi. Çalışma sonuçlarında fayda gösterilemediği için erken durduruldu; TS veya PFS'de önemli bir farklılık gözlenmedi. 3 ay sonra en sık görülen grade $\geq$ 3 advers olaylar; iştahsızlık (PKI grubunda % 6, sadece gözlem grubunda% 2), halsizlik (% 3'e vs. % 1) ve alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü (<% 1 vs. % 5) idi. İki grup arasında mini mental durum muayenesi puanında bir farklılık gözlenmedi.

Bu çalışmalar arasında, Slotman ve ark. tarafından bildirilen çalışmada beyin MRG'nin evreleme veya takip için yapılmadığı gerçeği de dahil olmak üzere önemli farklılıklar vardır. PKI ve beyin MRG sürveyansı ile tek başına MRG sürveyansını karşılaştıran RKÇ'ler geliştirme aşamasındadır. Bu nedenle, PKI (20 Gy / 5 fraksiyon ve 25 Gy / 10 fraksiyon), <75 yaş ve KT'den sonra yanıt alan 0-2 PS'li, evreleme veya takip amaçlı beyin MRG yapılmamış hastalarda geçerlidir [II, B]. PKI ve immünoterapinin entegrasyonu konusunda çok az veri vardır. IMpower133 çalışmasında, PKI'ye izin verildi ve her bir koldaki 22 hastaya PKI verildi (53). KEYNOTE-604'te, PKI her iki kolda isteğe bağlıydı ve sırasıyla pembrolizumab ve plasebo kollarındaki hastaların% 11,8'i ve% 14,2'si PKI almıştır (58).Bununla birlikte, PKI ile tedavi edilen hastalar için toksisite verilerinin ayrıntıları sağlanmamıştır. Bu nedenle, bu yaklaşımın hem güvenliği hem de etkinliği ile ilgili ek araştırmalar gereklidir.

**İkinci Basamak Tedavi ve Ötesi:** Rekürren KHAK'li hastalarda ikinci basamak tedavi ve ötesi için önerilen bir tedavi algoritması **Şekil 1C'de** gösterilmektedir.



**Şekil 1C:**Tekrarlayan KHAK'li hastalar(yani ikinci basamak tedavi ve ötesi)

**Standart Tedavi:** KHAK, KT'ye oldukça duyarlı olmasına rağmen çoğu hasta 6 ay içinde nükseder.İkinci basamak tedaviye yanıt oranları, tedavisiz aralığa[treatment-free interval (TFI)] ve birinci basamak platin bazlı indüksiyon tedavisine verilen yanıtı bağlıdır(64).İkinci basamak KT'ye yanıt oranları genellikle platine duyarlı hastalarda (yani TFI  $\geq$  3 ay) yaklaşık% 20 -% 30 platine dirençli (yani TFI <3 ay)hastalardaise % 15'tir (64).Platine dirençli (yani KT'ye yanıt vermeyen veya KT sırasında progrese olan hastalar) hastalarda sonuçlar çok kötüdür ve ileri sistemik tedavinin klinik yararı belirsizdir. Bu hastalar için, bir

Uluslararası Rehberler

linik araştırmaya katılım veya en iyi destekleyici bakıma [best-supportive care (BSC)] yönlendirme önerilir [II, C]. Topotekan, KHAK'de ikinci basamak tedavi olarak kullanılmak üzere Avrupa Birliği'nde lisanslı tek ilaçtır. Topotekan geliştirilmeden önce, siklofosamid+doksorubisin+vinkristin (CAV) dahil olmak üzere antrasiklin bazlı rejimler yaygın olarak kullanılmıştır. Topotekan ve CAV ile yapılan ilk randomize çalışma, iki tedavi kolu arasında benzer objektif yanıt oranları (ORR'ler), progresyona kadar geçen süre ve TS'da da benzer sonuçlar göstermekle birlikte CAV'ye kıyasla intravenöz (i.v.) topotekan ile daha iyi tolere edilebilirlik gösterdi (65). Daha sonra bir faz III oral topotekan denemesi, yarı dirençli hastalığa sahip olan nükseden KHAK'li hastalarda BSC'ye(BSC'ye karşı topotekan için sırasıyla medyan 25.9'a karşı 13.9 hafta; P = 0.0104) kıyasla TS'de bir iyileşme, yaşam kalitesinde daha yavaş bir düşüş ve daha fazla semptom kontrolü gösterdi (66). Oral ve i.v. topotekan, başka bir faz III çalışmada farklı toksisite profilleri ile benzer etkinlik göstermiştir (67). Oral ya da iv topotekan platine dirençli ya da hassas relapsı olan hastalar için CAV ile alternatif bir seçenek olarak önerilir [II, B]. Platine duyarlı hastalarda başka bir geçerli seçenek, birinci basamak platin+etoposid ile yeniden denemedir [II, B] (68). Son zamanlarda bir faz III RKÇ, duyarlı nüksü olan hastalarda topotekan veya karboplatin+etoposid ile yeniden deneme ile tedavi edildiğinde benzer sonuçlar gösterdi (69).

**İmmünoterapi:** Evre IV KHAK'de üçüncü basamak monoterapiler olarak nivolumab ve pembrolizumabın etkililiği, küçük faz I/ II çalışmalarında değerlendirilmiştir (70,71). Tek kollu bir faz I / II çalışması olan CheckMate 032'de, 109 hasta üçüncü basamak veya sonraki tedavi olarak nivolumab (3 mg / kg) ile tedavi edildi. Primer sonlanım noktası kriteri olan ORR% 11,9'du (% 95 CI% 6,5 ila% 19,5) (70). Medyan yanıt süresi 17.9 aydı (% 95 CI 3.0-42.1 ay).Tek kollu bir faz IB çalışması olan KEYNOTE-028'de, standart tedavide başarısız olan 24 hasta, 2 haftada bir 10 mg / kg pembrolizumab ile tedavi edilmiştir (71). ORR% 33,3 (% 95 CI% 15,6 ila% 55,3) idi. Ek olarak, ileri solid tümörlerde açık etiketli, tek kollu bir faz II çalışması olan KEYNOTE-158'de, standart birinci basamak tedavisi (kohort G) başarısız olan 76 KHAK hastası, her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab ile tedavi edildi (72). ORR,% 18.4 idi.Bu sonuçlar, platin bazlı KT ve en az bir başka tedavi hattından sonra progresyon gösteren evre IV KHAK'li hastaların tedavisi için monoterapi olarak hem nivolumab hem de pembrolizumab'ın Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylarına yol açtı.Bununla birlikte, 2020'nin sonlarında/ 2021'in başlarında, nivolumab ve pembrolizumab üreticileri, FDA ile yapılan görüşmelerin ardından ürünleri için KHAK endikasyonunu gönüllü olarak geri çektiler.Çünkü her iki ilaç da, hızlandırılmış pazarlama sonrası gereklilikleri takip eden faz III doğrulama çalışmalarında (KEYNOTE-604, CheckMate 451 and CheckMate 331)TS sonlanım noktasına ulaşamadı (73,74). Ek olarak, evre IV KHAK ve 0-1 PS'si olan seçilmemiş (platine duyarlı ve dirençli) hastalarda ikinci basamak tedavi olarak nivolumab'ı topotekan (veya amrubisin) ile karşılaştıran faz III RKÇ, CheckMate 331,KT'ye karşı nivolumab için TS, PFS veya ORR'de bir iyileşme gösteremedi (75). Nükseden KHAK'de (N = 73) atezolizumab'ı değerlendiren faz II *French Cooperative Thoracic Intergroup*16-03 çalışmasında immünoterapiyi takiben hayal kırıklığı yaratan ORR (% 2.3) ve medyan PFS (1.4 ay), çalışmanın faz III kısmının aktivasyonunu engellemiştir (76). Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 ve PD-L1 blokajının kombinasyonu, devam eden birkaç çalışmada değerlendirilmektedir. CheckMate 032, önceki bir veya daha fazla rejimden sonra progresyon gösteren KHAK'li hastalarda nivolumab+ ipilimumab'ı araştırmıştır.% 19 -% 23'lük ılımlı bir ORR bildirilmesine rağmen, bu, 22 aylık bir medyan TS ile TMB tarafından sınıflandırılan en yüksek tümör tertilinde% 46,2'ye yükseldi (77,78). Platine refraktör veya dirençli evre IV

KHAK'de durvalumab ve tremelimumab kombinasyonunu değerlendiren faz II BALTIC çalışmasının ön sonuçları,% 9,5 ORR ve 6 aylık ortalama OS ile benzer sonuçlar gösterdi (79). Bu veriler ileriye dönük doğrulama ve ikinci basamak KT ile karşılaştırma çalışmalarıyla desteklenmelidir.Buçalışmalar, immün kontrol noktası inhibitörlerinin birinci basamak tedavi olarak rutin kullanımından önce gerçekleştirilmiştir.Bu durumda immünoterapi ile yeniden araştırmaya ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

**Nüks KHAK'dediğer sistemik tedaviler:** Paklitaksel, irinotekan ve temozolomidin tümü, küçük faz II çalışmalarında% 15 -% 29 arasında ORR'ler ile bir derece aktivite göstermiştir (80-83). Bir faz III çalışmada (JCOG 0605) birinci basamak tedaviden  $\geq 90$  gün sonra nükseden iyi seçilmiş KHAK'li hastalarda ikinci basamak tedavide üçlü KT (sisplatin, etoposide ve irinotekan) ile topotecan karşılaştırıldı.Üçlü rejim OS açısından üstünlük göstermiştir (sırasıyla ortalama sağkalım 18,2 ay'a karşılık 12,5 ay; HR 0,67; P = 0,0079).Bununla birlikte,bu rejim grade  $\geq 3$  advers olayların yüksek oranı nedeniyle hiçbir zaman benimsenmemiştir (84).

Amrubisin, bir faz III RKÇ'de platine dirençli hastaların bir alt grubunda OS'de anlamlı olmayan ve orta düzeyde bir iyileşme görülmesine rağmen (HR 0.77; P = 0.047) topotekan'a karşı sağkalım yararı gösteremedi (85). Amrubisin şu anda Batı ülkelerinde mevcut değildir. RNA polimeraz II'nin seçici bir inhibitörü olan Lurbinectedin, yakın zamanda Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından öksüz ilaç statüsü almış ve KHAK tedavisi için hızlandırılmış FDA onayı almıştır. Nükseden KHAK'li 105 hastayı içeren yeni bir tek kollu faz II denemesinde (PM1183-B-005-14, NCT02454972), 3 haftada bir verilen tek ajan lurbinectedin 3,2 mg / m<sup>2</sup>, ORR% 35,2 (platine dirençli hastalarda% 22,2 ve platine duyarlı hastalarda% 45), medyan yanıt süresi 5,3 ay ve yönetilebilir bir güvenlik profiliyleikinci basamak tedavi olarak ümit verici aktivite göstermiştir (86).Medyan OS 9,3 ay bulundu (% 95 CI 6,3-11,8 ay).Araştırmacının CAV veya topotekan seçimine karşı 2.0 mg / m<sup>2</sup> dozunda lurbinectedin+doksorubisin ile yapılan randomize bir faz III çalışması (ATLANTIS, NCT02566993) yakın tarihli bir basın bülteni açıklamasında çalışmanın TS'nin önceden belirlenmiş üstünlük hedefini karşılayamadığını bildirdi (87). Lurbinectedin, birinci basamak platin bazlı KT tedavi sırasında veya sonrasında progrese olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir [III, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].

Rovalpituzumab tesirine (Rova-T) delta benzeri ligand 3 proteinini (DLL3) hedefleyen bir antikor-ilaç konjugatıdır.DLL3, KHAK'lerin çoğunda exprese edilirken, normal dokuda hiç ekspresyon yoktur veya çok sınırlı ekspresyon içerir, bu da onu ilginç bir terapötik hedef haline getirir. Bununla birlikte, DLL3-yüksek KHAK'li hastalarda ORR% 13,2 ve TS 5,6 aylık sonuçlarıyla bir faz II çalışması umut verici değildi (88). İki faz III çalışmanın (NCT03061812, NCT03033511) kaydı, bir ara analiz ve Rova-T geliştirilmesinden sonra durdurulmuştur. Bispesifik T hücre etkileşimi (BiTE®) ve kimerik antijen reseptörü T hücresi yaklaşımlarını kullanan ilaçlar geliştirme aşamasındadır. Bu nedenle, DLL3 ilginç bir potansiyel hedef olmasına rağmen, DLL3'ü hedefleyen ajanların etkinliğinin gösterilmesi gerekir.

**Transforme KHAK:** KHAK dönüşümü, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ile mutasyona uğramış KHAK hastalarında bilinen bir direnç mekanizmasıdır (89). Hastaların %3-% 5'inde, özellikle birlikte meydana gelen RB1 ve TP53 mutasyonlarının varlığında ortaya çıkar (90). EGFR ile mutasyona

uğramış KHAK'li 67 hastanın retrospektif bir analizi, ortalama PFS'si 3,4 ay olmak üzere platin-etoposide % 54 yanıt oranı göstermiştir (91). Bir taksanla tedavi edilen 20 hastadan 10'unda (% 50) yanıt vardı. Bununla birlikte, immünoterapi ile tedavi edilen 17 hastadan hiçbirinde yanıt alınmadı. Bu nedenle, yanıtlar de novo KHAK'de görülenlere kıyasla daha düşük görünse de hem platin-etoposid hem de taksanlar EGFR mutasyona uğramış KHAK dönüşümü olan hastalarda tedavi seçenekleridir [IV, B].

### Öneriler

- Klinik evre I ve II (cT1-2N0) KHAK'i olan hastalarda multimodal bir tedavi kavramı bağlamında ve multidisipliner bir kurul kararını takiben cerrahi düşünülebilir [III, B].
- KHAK için cerrahi tedavi düşünüldüğünde, patolojik mediastinal evreleme gereklidir [IV, A].
- Cerrahi tedavinin amacı bir R0 rezeksiyonu elde etmektir [III, A].
- KHAK için sublober rezeksiyon önerilmez [V, E].
- KHAK için cerrahi sırasında, sistematik bir lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır [IV, A].
- Adjuvan ChT, KHAK'nin cerrahi rezeksiyonundan sonra verilmelidir [IV, A].
- Bir R1-R2 rezeksiyonu veya pozitif mediastinal lenf nodleri (N2) olan hastada, adjuvan KT, RT ile, tercihen eşzamanlı olarak birleştirilmelidir [IV, A].
- Sınırlı evre (evre I-III) KHAK'si olan hastalar için tercih edilen KT, sisplatin+etoposittir [I, A].
- Komorbiditeler nedeniyle sisplatin kontrendike olduğunda, karboplatin+ etoposid bir alternatiftir [II, A].
- G-CSF, hematolojik toksisiteyi önlemek için bir tedavi seçeneğidir [II, B].
- T1-4N0-3M0 tümörü ve iyi bir PS'si (0-1) olan hastalar, eş zamanlı KT ve torasik RT ile tedavi edilmelidir [I, A].
- Önerilen doz programı günde iki kez 45 Gy. 30 fraksiyonşeklindedir [I, A].
- Torasik RT, KT'nin birinci veya ikinci siklusundan başlayarak mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır [II, A].
- Hastanın PS'si veya risk altındaki organlara uygulanacak doz erken torasik RT uygulamasına izin vermediğinde, KT'nin üçüncü siklusunun başlangıcına kadar ertelenebilir [II, B].
- Ardışık KRT, zayıf PS, komorbiditeler ve / veya hastalık hacmi nedeniyle eşzamanlı KRT için aday olmayan hastalar için bir seçenektir [V, B].
- KT'ye yanıt olması durumunda, KT sonrası primer tümör radyasyon alanına dahil edilmelidir [II, B].
- KT'ye yanıt verilmesi durumunda, KT öncesi lenf nodu istasyonları radyasyon alanına dahil edilmelidir [V, B].

- PET-CT de patolojik FDG tutulumu olan, BT de büyümüş ya da biyopsisi pozitif lenf nodu varlığında selektif lenf nodu ışınlanması karşısında elektif ışınlama ihmal edilebilir [III, A].
- Tedavi sonrası yanıt (KRT) ve PS değeri 0-1 olan evre III KHAK hastalarına PKI önerilmelidir [I, A]. PS değeri 2 olan hastalarda PKI düşünülebilir [III, B].
- PKI'nin rolü, evre I-II KHAK'li hastalarda veya > 70 yaş olan hastalarda iyi tanımlanmamıştır. Bu durumlarda, ortak karar verme tavsiye edilir [V, C].
- İmmünoterapi ile kombinasyon halinde PKI veya konsolidasyon torasik RT'nin rolü, veri yetersizliği nedeniyle yaygın evre KHAK'li hastalarda iyi tanımlanmamıştır. Tedavi, ortak bir karar verme sürecini takiben düşünülebilir [IV, C].
- Önerilen PKI rejimi 25 Gy / 10 fraksiyondur [I, A].
- Dört ila altı siklus platin+etoposid ile kombinasyon halinde bir anti-PD-L1 inhibitörü (atezolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skoru: 3] veya durvalumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skoru: 3]) tedavi almamış 0-1 PS'li yaygın evre KHAK olan ve immünoterapi için kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara önerilir [I, A].
- İmmünoterapiye uygun olmayan hastalar için, yaygın evre KHAK'nin (KHAK'ye bağlı PS 0-1 ve PS 2) tercih edilen birinci basamak tedavi dört ila altı kür platin+ etoposittir [I, A].
- Yaygın evre KHAK'de sisplatin, karboplatin ile değiştirilebilir [I, B].
- Seçilmiş hastalar için yaş ve toksisite profili dikkate alınarak sisplatin tercih edilebilir [II, C].
- Sisplatin ile birlikte irinotekan veya oral topotekan alternatif tedavi seçenekleridir [II, C].
- Kötü prognozlu hastalarda gemsitabin+ karboplatin alternatif bir tedavi seçeneğidir [II, C].
- 0-2 PS ve KT'den yanıt alan hastalarda, rezidüel primer tümör ve lenf nodlarına RT (30 Gy / 10 fraksiyon) bir tedavi seçeneğidir [II, C].
- PKI (20 Gy / 5 fraksiyon ve 25 Gy / 10 fraksiyon), KT 'den sonra yanıt elde eden 0-2 PS <75yaş, önceden MRG evreleme veya takibi olmayan olgularda önerilir [II, B].
- KT sonrası beyin MRG'sinde beyin metastazı olmayan ve düzenli beyin MRG'si ile takip edilebilen geniş evreli KHAK'li hastalarda PKI ihmal edilebilir [II, B].
- Platine refrakter KHAK'li hastaların prognozu kötüdür ve bir klinik çalışmaya veya BSC'ye katılım önerilir [II, C].
- Oral veya i.v. topotekan, platine dirençli veya duyarlı nüksü olan hastalar için önerilir; CAV alternatif bir seçenektir [II, B].
- Lurbinectedin [III, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1], birinci basamak platin bazlıKT'de veya sonrasında ilerleyen hastalar için bir tedavi seçeneğidir [III, C].
- Platine duyarlı KHAK'li hastalarda, birinci basamak platin+etoposid ile yeniden mücadele düşünülebilir [II, B].
- Hem platin-etoposid hem de taksanlar EGFR mutasyona uğramış KHAK dönüşümü olan hastalarda tedavi seçenekleridir [IV, B].



## KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP

Henüz hastalık sınıflamasında prognostik - prediktif ilişkisi olan veya tıbbi tedavi kararlarını bilgilendirmek için kullanılabilir bir biomarker yok. Ek olarak KHAK'de hedeflenmiş hiç bir tedavi etkinlik göstermemiştir.

## TAKİP, UZUN VADELİ ÇIKARIMLAR VE HAYATTA KALMA

### Takip aralıkları ve süresi

Düzenli takip ve sağkalım üzerindeki etkisi ile ilgili hiçbir prospektif çalışma mevcut olmamasına rağmen, asemptomatik rekürrensler, hasta hala iyi bir PS'ye sahipken sunulan mevcut tedavilerle, düzenli takip ile erken tespit edilebilir (92). Potansiyel olarak ileri tedaviler için uygun olan yaygın evre hastalığı olan hastalarda her 2-3 ayda bir BT taraması önerilir [V, C]. Potansiyel olarak küratif tedavi almış sınırlı evre hastalığı olan hastalar, 2 yıl boyunca 3-6 aylık aralarla BT taramalarına girmeli ve daha sonra aralıklar uzatılmalıdır [V, C]. Düzenli beyin MRG'leri (ilk yıl içinde her 3 ayda bir ve ardından her 6 ayda bir) PKI uygulanmamış hastalara tavsiye edilir [II, C] (12).

Uzun vadeli düzenli takip için bir başka neden de ikinci primerlerin erken saptanmasıdır. Bir seride, ikinci bir primer geliştirmek için kümülatif rölative risk 3.73 idi iken ikincil bir KHAK geliştirmek için risk 6.83 idi (93).Düzenli takip sonunda başlayan düşük doz BT taraması ile yıllık takip düşünülebilir [V, C].

### PKI:Uzun Dönem Toksikite

PKI'nin uzun vadeli etkileri birkaç randomize çalışmada incelenmiştir (94-96).Metastatik olmayan KHAK'i olan 720 hastanın PKI grupları arasında denemesinde, klinik nörolojik sonuç ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir (95).Yaşam kalitesi, nörolojik ve bilişsel işlevleri değerlendirmek üzere seçilen 17 maddenin hiçbirinde 3 yıl boyunca iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.Zamanla iletişim eksikliği, yorgunluk, entelektüel eksiklik ve hafızada hafif bir bozulma oldu. Yaş, nörobilişsel gerileme ve kronik nörotoksitenin önemli bir kofaktörü idi (96). Standart PKI'yi hipokampus koruyucu PKI ile karşılaştıran yakın zamanda bildirilen Hollanda-Flaman randomize faz III çalışmasında, bellekte hiçbir farklılık gözlenmedi (97). PKI sonrası nörobilişsel gerileme, demans ve depresyon gibi başka bozukluklardan da kaynaklanıyor olabilir (98). Ayrıca sistemik KT ile şiddetlenebilen bazı beslenme eksiklikleri (örn. Vitamin B ve folat eksikliği) bilişsel bozukluk, demans ve depresyona neden olabilir. Bu nedenle, özellikle birden fazla komorbiditesi olan yaşlı hastalarda, RT sonrası bilişsel gerileme tanısı konulmadan önce kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. PKI, hastaların ~% 30'unda nörobilişsel işlevlerde hafif bir düşüşe neden olur. Şiddetli bozulma, tedavi edilebilir diğer nedenleri araştırarak derinlemesine bir analiz gerektirir [IV, A].

### Komorbiditeler ve uzun vadeli toksisite üzerindeki etkisi

KHAK'li hastaların dörtte üçü bir komorbiditeye sahiptir, yarısı iki veya daha fazla komorbiditeye sahiptir. En sık kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar görülmektedir (99). Komorbiditelere dikkat etmek ve düzenli takibi, sağkalımı arttırmada yardımcı olabilir. Önceden var olan komorbiditeler, sigara içme alışkanlıkları ve kalbe RT, kalp problemlerine

neden olabilir. Evre I-III KHAK'li hastaların yaklaşık% 10'u kardiyak problemler yaşar ve bunun sonucunda% 3'ü ölür (100).

### **Sigara bırakma**

Sigara içmeye devam etmek, sigarayı bırakanlara kıyasla daha yüksek tümör nüksü riski, ikinci primerlerin gelişmesi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilidir (101). Dahası, sigara içmeye devam etmek, hayatta kalanlar arasında azalmış bir yaşam kalitesiyle ilişkilidir (102). Hâlihazırda akciğer kanseri teşhisi konmuş hastalarda sigarayı bırakmak, PS'yi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirir ve sağkalımı iyileştirebilir (103). Bu nedenle, sigarayı bırakmak mutlaka teşvik edilmektedir [IV, B].

### **Öneriler**

- Potansiyel olarak ileri tedaviler için uygun olan yaygın evre hastalığı olan hastalarda 2-3 aylık BT taramaları önerilir [V, C].
- Potansiyel olarak küratif tedavi almış olan, metastatik olmayan hastalığı olan hastalar için 2 yıl boyunca aralıkları uzatılarak altı aylık BT taramaları önerilir [V, C].
- Düzenli beyin MRG'leri (ilk yıl için her 3 ayda bir, ardından her 6 ayda bir) PKI uygulanmamış hastalara tavsiye edilir [II, C].
- Akciğer kanseri öyküsü olan hastalar ikinci bir primer geliştirme riski yüksek olduğundan, düzenli takibin sonundan başlayarak düşük doz BT ile yıllık takip düşünülebilir [V, C].
- PKI sonrası ciddi nörobilişsel bozulma, tedavi edilebilir diğer nedenleri araştıran derinlemesine bir analiz gerektirir [IV, A].
- Hayatta kalanlarda ve sigara içmeye devam edenlerde ikinci malignitelerin ortaya çıkması bir endişe kaynağıdır ve sigarayı bırakma danışmanlığı gereklidir [IV, B].

## **EK MATERYAL**

### **BÖLÜM 1 – TANI VE PATOLOJİ/ MOLEKÜLER BİYOLOJİ**

#### **Tanı ve patoloji**

Küçük hücreli akciğer kanseri, 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre, üçten az non-aktif lenfosit içeren, yetersiz sitoplazmalı, hücre sınırları zayıf tanımlanmış, ince dağılmış granüler bir nükleer kromatin ile eksik veya farkedilmeyen nükleollere sahip tümör hücrelerinden oluşan yüksek dereceli bir nöroendokrin kanser olarak tanımlanmaktadır. 2 mm<sup>2</sup> alan başına ortalama 80 mitoz vardır ve nekroz yaygındır (1). Küçük biyopsi materyallerinde ezilme artefaktları belirgin olabilir. Balgam ve bronşiyal yıkamalarda, tümör hücreleri daha büyük görünür, ancak sitoplazma küçük kenarlarla sınırlıdır. Kombine KHAK ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHAK) bileşeninin miktarına bakılmaksızın saf KHAK alanları ve adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SCC), büyük hücreli karsinom veya sarkomatoid (iğ veya dev hücreli) karsinom alanlarının bir karışımı olarak tanımlanır (1). Bunun aksine, kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom (LCNEC) ve KHAK için minimum % 10 LCNEC komponenti gereklidir.

Kombine KHAK primer lezyonları, akciğerde daha periferik olarak konumlanma eğiliminde olmasına rağmen saf KHAK ile benzer bir epidemiyoloji ve klinik görünümü sahiptir. KHAK'ne dönüşüm, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen akciğerin epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) mutasyona uğramış adenokarsinomunda bilinen bir direnç mekanizmasıdır (2). Hastaların %3-% 5'inde görülür ve RB1 ve TP53 kaybı ile ilişkilidir (3). KHAK'nin çoğunluğu yaygın olarak CD56 (membranöz boyama) eksprese ederken, sinaptofizin ve kromogranin A sitoplazmik boyama, vakaların sırasıyla % 54 ve% 37'sinde gözlenir (4). CD56 ekspresyonu en hassas ancak en az spesifik marker olarak kabul edilir (5). KHAK'nin % 10-% 25'inde markerlar negatif ya da sadece fokal bir marker pozitif olabilir (6,7). Tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1), KHAK'nin % 90'ında ifade edilir ve çekirdeklerin >% 50'si Ki-67 için pozitif boyanır (8-11). Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (IASLC) patoloji komitesi çalışması, bu belirteçler kullanıldığında patologlar arasındaki anlaşma oranının 0,55'ten 0,60'a yükseldiğini göstermiştir (5). Ek olarak, KHAK sıklıkla 'noktalı ve paranükleer nokta' paternli sitokeratinleri eksprese eder (5,12,13) ve %10 pozitif hücre cut-off ile P40 için (SCC için tipik belirteç) negatiftir (14,15). Ayırıcı tanı, karsinoid tümörler ve LCNEC gibi diğer nöroendokrin akciğer tümörlerini, küçük bazal benzeri hücrelere sahip diğer KHDAK (bazaloid karsinom, NUT1 karsinom) ve daha nadiren küçük yuvarlak hücreli sarkom, metastatik meme karsinomu ve non-Hodgkin lenfomayı içerir.

KHAK'de immünoterapi için prediktif biyobelirteçleri tanımlamaya son zamanlarda ilgi olmuştur. KHAK tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun hem prevalansı hem de gücü, KHDAK dahil olmak üzere diğer solid tümörlerde görülenden önemli ölçüde daha düşük görünmektedir (16). Tümör hücreleri tarafından PD-L1 ekspresyonu % 1 tümör oranı skoru (TPS) eşiği kullanıldığında; KHAK'nin % 20'sinden azı 28.8 klonu(16,17) veya SP42 klonu (16,18) ,%2-10'u ise 22C3 klonu ile birlikte (19,20). % 5'ten azı, % 50'den az bir TPS ile birlikte 22C3 klonu gösterir (21). Buna karşılık, stromal bağışıklık hücreleri, aynı cut-off'ta 22C3 antikoru kullanan vakaların % 40'ına kadar PD-L1'i eksprese eder (20,21). Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, IMpower133, CASPIAN ve KEYNOTE-158 ve -028 çalışmalarında bildirilen mevcut veriler, immünoterapi etkinliği için prediktif bir biyobelirteç olarak PD-L1 boyama değerlendirmesini desteklememektedir. İlgi çekici olan, son iki çalışmada, 16 yanıt vericiden 14'ü, PD-L1 kombine pozitif skor (CPS)> 1 kullanılarak PD-L1-pozitifliğini, toplam canlı tümör hücresi sayısına bölünen PD-L1 boyama hücrelerinin (tümör hücreleri, lenfositler, makrofajlar) sayısı olarak tanımladı. KHAK'de megabase başına 5.5-8.62 eşanlı olmayan mutasyon aralığı ile yüksek bir tümör mutasyon yükü (TMB) raporlandı (22,23). Checkmate 032 çalışmasında genel yanıt oranı; Nivolumab ya da Nivolumab+İpilimumab(sırasıyla %21.3 ve %46.2) alan ve tam ekzom dizileme ile tespit edilen  $\geq 248$  somatik missense mutasyonu tanımlanan, yüksek TMB gösteren hastalarda daha yüksekti (24). TMB ve PD-L1 ekspresyonu arasında korelasyon yoktu. IMpower 133 çalışmasında atezolizumab ve kemoterapi kombinasyonunu kullanarak Foundation Medicine platformunda megabase başına 10 ve 16 mutasyon cut-off kullanılarak immünoterapi aktivitesi ve kan TMB'si (bTMB) için biyobelirteç ayırt etme kapasitesinin azaltılmasında sonuçlar prediktif değildi (25). İmmünoterapi için TMB'nin prediktif değeri, ileriye dönük doğrulama gerektirmektedir ve şu anda rutin pratik tedavi kararı verme için önerilmemektedir.

## Moleküler Biyoloji

Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da yürütülen; mutasyonların genom çapında analizleri, translokasyonları ve kopya sayı değişiklikleri ile ilgili çalışmaların hepsi neredeyse tüm KHAK'lerinde hem TP53 hem de RB1'in karakteristik fonksiyon kaybı mutasyonlarını onayladı (23,26-28). İki histon asetiltransferazdan (EP300 ve CREBBP) herhangi birinin 'birbirini dışlayıcı' mutasyonel inaktivasyonunu belirlediler ve genetik olarak tasarlanmış fare modellerinde yakın zamanda yapılan bir analiz, CREBBP inaktivasyonunun KHAK tümörlerini histon deasetilaz inhibitörlerine duyarlı hale getirebileceğini göstermektedir (29). Notch aile üyelerinin inaktivasyonu da sıklıkla gözlemlendi (23,29). Notch sinyalleşmesinin inaktivasyonu, nöroendokrin dokuların gelişimsel farklılaşmasında rol oynar ve onkogeninin fare modellemesi, zorunlu Notch sinyalleşmesinin KHAK gelişimini etkili bir şekilde baskılayabildiğini gösterir (23). TP53, RB1, çoklu epigenetik düzenleyiciler ve Notch ailesi üyeleri dahil olmak üzere KHAK'de yaygın olarak tekrarlanan mutasyonların tümü işlev kaybına neden olur ve terapötik olarak onkogenik mutasyonları doğrudan hedefleme yeteneğini sınırlandırır. Hiç sigara içmeyenlerde KHAK nadirdir (<2%) ve daha düşük TP53 mutasyon sıklığı ve RB1 kaybı ile ilişkilidir (30).

Bazı novoEGFR ile mutasyona uğramış KHAK vakaları tarif edilmiştir, bununla birlikte EGFR'ye yönelik tedaviye yanıt zayıf görünmektedir (30). Son epigenetik ve global gen ekspresyon profili, anahtar transkripsiyon düzenleyiciler tarafından tanımlanan biyolojik olarak farklı KHAK alt tipleri önermiştir. Normal gelişimde nöroendokrin gidişat kararlarının kritik belirleyicileri olarak önceden belirtilen iki transkripsiyon faktörü (ASCL1 ve NEUROD1) farklı şekilde ifade edilir ve hem insan hem de fare tümörlerinden elde edilen veriler bunların önemli onkogenik faktörler olduğunu, özellikle TP53 ve RB1 inaktivasyonu olan bir fare modelinde KHAK tümör oluşumu için gerekli olanın ASCL1 olduğunu göstermektedir (31-34). İnsan hücre çizgileri ve tümörlerinin diğer son analizleri, KHAK'nin diğer iki küçük alt tipini önermektedir; bunlardan biri, üçüncü bir kritik transkripsiyonel regülatör olan POU2F3'e oldukça bağımlıdır, diğeri ise transkripsiyonel regülatörün YAP1'in yüksek ekspresyonu için dikkate değerdir (35,36). Çok sayıda laboratuvar araştırmacısının yakın zamanda yaptığı bir konsensus araştırması, bu alt tipler için birleşik bir isimlendirme önerdi: ASCL1, NEUROD1, POU2F3 ve YAP1'in baskın ifadesine sahip alt tipler için sırasıyla KHAK-A, -N, -P ve -Y (37).

## Öneriler

- KHAK tipik morfolojiye sahip yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur ve Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre teşhis edilmelidir [IV, A].
- Patolojik tanı için histoloji sitolojiye tercih edilir [V, A].
- Şu anda, prediktif biyobelirteç bulunmamaktadır ve programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ve tümör mutasyon yükü (TMB) testleri rutin klinik uygulamada önerilmemektedir [I, D].

## BÖLÜM-2:KHAK'nin Evrelemesi

### Ek tablo S1: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği TNM 8. baskıya göre KHAK'nin klinik sınıflandırması

#### T- Primer Tümör

Tx	Balgam ya da bronkoalveoler lavaj sitolojisinde malign hücrelerin tespit edildiği ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopide tümörün saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ <sup>a</sup>
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (yani ana bronşta olmayan) <sup>b</sup>  T1a(mi): Minimal invaziv adenokarsinom <sup>c</sup>  T1a: Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm <sup>b</sup>  T1b: Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm  T1c: Tümörün en geniş çapı $> 2$ cm, $\leq 3$ cm
T2	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör <sup>d</sup>  * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör  * Visseral plevra invazyonu  * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir.)  T2a: Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm  T2b: Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
T3	Tümörün en geniş çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon;  * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon;  * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina  * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
	a: Bu, in situ adenokarsinomu ve in situ skuamöz karsinomu içerir.

	<p>b :Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.</p> <p>c: Herhangi bir odakta en büyük boyutta baskın olarak lepidik bir patern ve ≤5 mm invazyona sahip soliter adenokarsinom (en büyük boyutta 3 cm)</p> <p>d: Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer &gt; 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.</p>
--	--

### N Bölgesel Lenf nodları

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	N3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz

### M Uzak Metastaz

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Kontralateral lobda ayrı tümör nodülü (leri); plevral veya perikardiyal nodül (ler) veya malign plevral veya perikardiyal efüzyonlu tümör <sup>e</sup>
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz <sup>f</sup>
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

e : Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır

f : Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

John Wiley & Sons, Ltd.'nin izniyle yeniden basılmıştır (38).

**Ek tablo S2: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği TNM 8. baskıya göre KHAK'nin klinik sınıflandırması**

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
T3	N0	M0		
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	

Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

TNM: tümör,düğüm, [metastaz](#)  
Tis:[in situ karsinoma](#)  
T1a (mi): minimal invaziv adenokarsinom

John Wiley & Sons, Ltd.'nin izniyle yeniden basılmıştır (38).

### BÖLÜM-3:ESMO-MCBS

#### Ek tablo S3: KHAK'de yeni tedaviler /endikasyonlar için ESMO-MCBS tablosu

Tedavi	Hastalık durumu	Çalışma	Kontrol	Mutlak Survival Kazancı	HR (95% CI)	QoL/ toxicity	ESMO-MCBS score <sup>a</sup>
Atezolizumab +carboplatin and etoposide	Yaygın evre 1. basamak tedavi	Tedavi edilmemiş yaygın evre KHAK'li hastalarda atezolizumab içeren veya içermeyen karboplatin artı etoposid çalışması (IMpower133) <sup>25,39,40</sup> Phase III NCT02763579	Plasebo + karboplatin ve etoposit Median PFS: 4.3 ay Median OS: 10.3 ay	PFS kazancı: 0,9 ay OS kazancı: 2.0 ay	PFS HR: 0.77 (0.62-0.96) OS HR: 0.76 (0.60-0.95)	Genel yaşam kalitesindeki gecikmiş bozulmanın faydası önemli değil	3 (Form 2a)
Durvalumab +etoposide and sisplatin or carboplatin	Yaygın evre 1. basamak tedavi	Durvalumab ± tremelimumab, tedavi edilmemiş yaygın evre KHAK'de platin bazlı KT ile kombinasyon halinde KHAK (CASPIAN) <sup>41-43</sup> Phase III NCT03043872	Platin + etoposit Medyan OS: 10,5 ay	OS kazanç:2.4 ay	OS HR: 0.75 (0.62-0.91)	Genel yaşam kalitesindeki gecikmiş bozulmanın faydası önemli değil	3 (Form 2a)



Lurbinectedin	Platin bazlı bazal KT sırasında veya sonrasında progresyon ile birlikte metastatik KHAK	Lurbinectedin: KHAK'de 2. basamak tedavi(PM1183-B-005-14) <sup>44</sup> Phase II NCT02454972	Tek kol(kontrol yok)		ORR: 35.2% DoR: 5.3 ay PFS: 3.5 ay		1 (Form 3)
<p>KT,kemoterapi; CI, güven aralığı; DoR; yanıt süresi, ESMO-MCBS, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği-Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği; HR, tehlike oranı; ORR; genel yanıt oranı, OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri. a: ESMO-MCBS version 1.1.(45). Puanlar ESMO-MCBS Çalışma Grubu tarafından hesaplanmış ve ESMO Kılavuzlar Komitesi tarafından doğrulanmıştır.</p>							

## KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society. 2019. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed October 20, 2020.
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol 2006;24(28):4539-4544.
3. Breitling LP, Rinke A, Gress TM. Recent survival trends in high-grade neuroendocrine neoplasms and lung cancer. Neuroendocrinology 2020;110(3-4):225-233.
4. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. Clin Respir J 2018;12(3):1093-1099.
5. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med 2013;369(10):920-931.
6. Silva M, Galeone C, Sverzellati N, et al. Screening with low-dose computed tomography does not improve survival of small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2016;11(2):187-193.

7. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(12):1067-1077.
8. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(3):300-311.
9. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: a prospective study. *Neurology* 2015;85(3):235-239.
10. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4): iv1-iv21.
11. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008;112(8):1827-1834.
12. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):663-671.
13. Martucci F, Pascale M, Valli MC, et al. Impact of (18)F-FDG PET/CT in staging patients with small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:336.
14. Manoharan P, Salem A, Mistry H, et al. (18)F-Fludeoxyglucose PET/CT in SCLC: analysis of the CONVERT randomized controlled trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(7):1296-1305.
15. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2009;115(12):2721- 2731.
16. Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk A, et al. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1319-1324.

17. Barnes H, See K, Barnett S, et al. Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):Cd011917.
18. Zhao X, Kallakury B, Chahine JJ, et al. Surgical resection of SCLC: prognostic factors and the tumor microenvironment. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):914-923.
19. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, et al. Surgery versus chemotherapy and radiotherapy for early and locally advanced small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of survival. *Lung Cancer* 2017;109: 78-88.
20. Villaruz L, Karlovits BJ, Burns TF, et al. Small-cell lung cancer. In: LoCicero III J, Colson YL, Feins RH, et al., editors. *Shields' General Thoracic Surgery*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019. p. 1308- 1319. *Annals of Oncology A.-M. C. Dingemans et al.*
21. Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1992;101(1):225-231.
22. Ernani V, Ganti AK. Surgery for limited-stage small cell lung cancer: ready for prime-time? *J Thorac Dis* 2017;9(10):3576-3578.
23. Stinchcombe TE. Current treatments for surgically resectable, limitedstage, and extensive-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2017;22(12):1510-1517.
24. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49(1):25-33.
25. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1057-1064.
26. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23-36.
27. Karam I, Jiang SY, Khaira M, et al. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015;38(1):51-54.
28. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T. Initial chemotherapeutic doses and long-term survival in limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345(17):1281-1282.
29. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage smallcell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1116-1125.

30. Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemoradiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. *Lung Cancer* 2021;153:165-170.
31. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1632-1641.
32. Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. *J Chemother* 1998;10(2):136-140.
33. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-2350.
34. Peters S, Pujol JL, Dafni U, et al. LBA84 consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemoradiotherapy: results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol* 2020;31:S1211.
35. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4): 265-271.
36. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2016;55(5):591-597.
37. De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(10): 1818-1828.
38. Lu H, Fang L, Wang X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing early and late concurrent thoracic radiotherapy with etoposide and cisplatin/carboplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2014;2(5):805-810.
39. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(4):592-600

40. De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80(3):307-312.
41. Van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):329-336.
42. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):e91-e97.
43. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-484.
44. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higherdose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limitedstage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):467-474.
45. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1692-1698.
46. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70(2):119-128.
47. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.
48. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2038-2043.
49. Liu ZL, Wang B, Liu JZ, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018;14(supplement):S1076-S1083.

50. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2044-2051.
51. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009;64(1):75-80.
52. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3740-3748.
53. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-2229.
54. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929-1939.
55. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PDL1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021;39(6):619-630. Q16
56. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):51-65
57. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020;149:46-52.
58. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol* 2020;38(21):2369-2379.

59. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R, et al. LBA1\_PRdNivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study. *Ann Oncol* 2019;30:ii77.
60. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17(7): 2092-2099.
61. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9962):36-42.
62. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer authors' reply. *Lancet* 2015;385(9975):1292-1293.
63. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7): 664-672.
64. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory smallcell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):866-872.
65. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-667.
66. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-5447.
67. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2086-2092.
68. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(9):1409-1411.
69. Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1224-1233.
70. Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):237-244.

71. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3823-3829.
72. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353-1365.
73. Merck. Merck provides update on KEYTRUDA® (pembrolizumab) indication in metastatic small cell lung cancer in the US. 2021. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-provides-updateon-keytruda-pembrolizumab-indication-in-metastatic-small-cell-lungcancer-in-the-us/>. Accessed March 19, 2021
74. BMS. Bristol Myers Squibb statement on Opdivo (nivolumab) small cell lung cancer U.S. indication. 2020. Available at: <https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivonivolumab-Small-Cell-Lung-Cancer-US-Indication/default.aspx>. Accessed March 19, 2021.
75. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 3315. *Ann Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.071>. Q17
76. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A randomized noncomparative phase II study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):903-913.
77. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883-895.
78. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2019;35(2):329.
79. Bondarenko I, Juan-Vidal O, Pajkos G, et al. 1665PDd Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/ resistant ED-SCLC from arm A of the phase II BALTIC study. *Ann Oncol* 2018;29:viii596.
80. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77(2):347-351.



81. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26(1b):777-781.
82. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18(4):1138-1145.
83. Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer* 2014;86(2):237-240.
84. Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1147-1157.
85. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):4012-4019.
86. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):645-654.
87. Jazz Pharmaceuticals. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar announce results of ATLANTIS phase 3 study evaluating Zepzelca in combination with doxorubicin for patients with small cell lung cancer following one prior platinum-containing line. 2020. Available at: <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis>. Accessed February 2, 2021.
88. Morgensztern D, Besse B, Greillier L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3- expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study. *Clin Cancer Res* 2019;25(23):6958-6966.
89. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2240- 2247.
90. Offin M, Chan JM, Tenet M, et al. Concurrent RB1 and TP53 alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes. *J Thorac Oncol* 2019;14(10):1784-1793.

91. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2019;37(4):278-285
92. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, et al. Effectiveness of intensive followup after response in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59(2):255-261.
93. Sagman U, Lishner M, Maki E, et al. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(10): 1525-1533.
94. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997;33(11):1752-1758.
95. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003- 08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011;22(5): 1154-1163.
96. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):77-84.
97. Belderbos J, Ruyscher D, Jaeger K, et al. OC-0503 phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC. *Radiother Oncol* 2019;133:S259.
98. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):13.
99. Aarts MJ, Aerts JG, van den Borne BE, et al. Comorbidity in patients with small-cell lung cancer: trends and prognostic impact. *Clin Lung Cancer* 2015;16(4):282-291.
100. Ferris MJ, Jiang R, Behera M, et al. Radiation therapy is associated with an increased incidence of cardiac events in patients with small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):383-390.

101. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010;340:b5569.
102. Chen J, Qi Y, Wampfler JA, et al. Effect of cigarette smoking on quality of life in small cell lung cancer patients. Eur J Cancer 2012;48(11):1593-1601.
103. Dobson-Amato KA, Hyland A, Reed R, et al. Tobacco cessation may improve lung cancer patient survival. J Thorac Oncol 2015;10(7):1014-1019.
104. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017;28(10):2340-2366.
105. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001;33(2):139-144 (adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;19:18:1421)