

AKADEMİSYEN YAYINEVİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR KİTABI
2018

ONKOLOJİ

Editörler

Doç Dr Fatih KÖSE

Doç Dr. Erdiñ NAYIR

Uzm Dr Ali Murat SEDEF



AKADEMİSYEN
KİTABEVİ

© Copyright 2018

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-605-258-068-4
Yayın Koordinatörü Yasin Dilmen

Kitap Adı Onkoloji
Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi

Editörler Doç Dr Fatih KÖSE
Doç Dr. Erdiñ NAYIR
Uzm Dr Ali Murat SEDEF
Yayıncı Sertifika No 25465
Baskı ve Cilt Bizim Dijital Matbaacılık
ANKARA/2018

DOI
10.37609/akya.1538

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler; kültürel ve sanatsal konular dahil 750 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tanımlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Yaklaşık 30 kitapla başlayan bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Meme Kanseri	1
1a.	Erken Evre Meme Kanserinde Güncel Hormonal Tedaviler.....	1
	<i>Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK</i>	
1b.	Erken Evre Meme Kanserinde Güncel Anti-HER2 Tedaviler.....	11
	<i>Mert TOHUMCUOĞLU</i>	
1c.	Metastatik Meme Kanserinde Güncel Hormonal Tedavi	17
	<i>Ali Murat SEDEF</i>	
1.d	HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi	23
	<i>Aykut BAHÇECİ</i>	
1.e	Triple Negatif Meme Kanseri	39
	<i>Erdinç NAYIR</i>	
Bölüm 2	Akciğer Kanseri.....	49
2a.	Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi.....	49
	<i>Mesut YILMAZ</i>	
2b.	Rekürren ve Metastatik EGFR Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	57
	<i>Yasemin BAKKAL TEMİ</i>	
2c.	ALK-pozitif Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Yeni Gelişmeler.....	63
	<i>Ali Ayberk BEŞEN</i> <i>Hüseyin MERTSOYLU</i>	
2d.	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri'nde İmmunoterapinin Yeri.....	71
	<i>Ömer DİKER</i>	
2e.	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Değişen Tedaviler	85
	<i>Melih ŞİMŞEK</i>	
Bölüm 3	Baş Ve Boyun Kanserleri.....	97
	<i>Ferit ASLAN</i>	
Bölüm 4	Tiroid Kanserlerinde Güncel Yaklaşımlar	109
	<i>Ferit ASLAN</i>	
Bölüm 5	Gastrointestinal Sistem Kanserleri	115
5a.	Erken Evre Mide Kanserlerine Yaklaşım	115
	<i>Polat OLGUN</i>	
5b.	Pankreas Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları	123
	<i>Cem MİRİLİ</i>	
5c.	Kolorektal Kanser Tedavisinde Yenilikler	137
	<i>Kadir ESER</i>	
5d.	Hepatoselüler Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşım.....	157
	<i>Ali OĞUL</i>	

Bölüm 6	Genitoüriner Sistem Kanseri	169
6a.	Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Yenilikler	169
	<i>Burak BİLGİN</i>	
6b.	Renal Hücreli Karsinom	183
	<i>Tolga Köşeci</i>	
6c.	Metastatik Mesane Kanserinde Güncel Tedaviler	191
	<i>Veysel HAKSÖYLER</i>	
Bölüm 7	205 Jinekolojik Kanseler	205
7a.	Serviks Kanseri Güncel Tedavisi	205
	<i>Deniz IŞIK</i>	
7b.	Endometrium Karsinomu Tedavisi	221
	<i>Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR</i>	221
7c.	Over Kanseri Tedavisi	239
	<i>Gökmen AKTAŞ</i>	239
Bölüm 8	M. MELANOM	251
8a.	Malign Melanomlarda Hedefe Yönelik Tedavilerdeki Gelişmeler	251
	<i>Ömer DİKER</i>	
8b.	Malign Melanom' da İmmünoterapinin Yeri	259
	<i>Tülay KUŞ</i>	
Bölüm 9	Yumuşak Doku Sarkomlarının Tedavisinde Değişenler	277
	<i>Abdullah Evren YETİŞİR</i>	277
Bölüm 10	Santral Sinir Sistemi Tümörlerinde Güncel Tedaviler	285
	<i>Şermin GÜVEN MEŞE</i>	
Bölüm 11	Hematolojik Maligniteler	293
11a.	Non Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler	293
	<i>Hilmi Erdem SÜMBÜL</i>	
11b.	Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler	317
	<i>Ahmet Kürşad GÜNEŞ</i>	
11c.	Multiple Myelomda Güncel Tedaviler	335
	<i>Can ÖZLÜ</i>	
Bölüm 12	Primeri Bilinmeyen Kanseler	355
	<i>Ertuğrul BAYRAM</i>	

Bölüm 1

MEME KANSERİ

1a. Erken Evre Meme Kanserinde Güncel Hormonal Tedaviler

Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK

Giriş

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık konulan kanser tanısı ve kansere bağlı ölüm nedenidir. Meme kanseri, farklı davranış gösteren ve tedaviye yanıtı farklı olan çeşitli biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen, fenotipik olarak farklı bir hastalıktır. Hormon reseptör-pozitif (yani östrojen (ÖR) ve / veya progesteron (PR) reseptör-pozitif) meme kanseri tüm vakaların yüzde 75'ini oluşturan en yaygın meme kanseri alt grubunu oluşturmaktadır.

Tedavi seçeneklerine genel bakış

Yapılan meta-analizler, endokrin tedavinin metastatik olmayan, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan kadınlar için sağkalım sonuçlarını iyileştirdiğini ve genellikle olumlu bir toksisite profiline sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu hastaların adjuvan endokrin tedavisi almaları gerektiği konusunda geniş bir fikir birliği vardır. Bu amaçla kullanılan araçlar şunlardır:

- Seçici östrojen reseptör modülatörü (SÖRM); tamoksifen
- Androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünü engelleyen aromataz inhibitörleri.
- Overlerden endojen östrojen üretimini engelleyen ovaryan supresyon veya ablasyon; geçici olarak (ovaryan supresyon) veya ooforektomi veya overlere radyoterapi ile (over ablasyonu) kalıcı olarak yapılabilir.

Tedavi yaklaşımı

Tedavi için endokrin seçenekler, bir kadının menopoza girip girmediğine bağlı olduğundan, menopoz durumunu tanımlamak önemlidir. Tanı sırasında premenopozal olan, özellikle adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri olan kadınlar için amenore, menstrüel durumun güvenilir bir göstergesi değildir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından önerilen menopoz tanımı aşağıdadır (NCCN):

Özel hasta populasyonları için öneriler

Obez kadınlar

Özellikle postmenapozal kadınları içeren bazı çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksi ile takip ve tedavi edilen meme kanseri hastalarının daha kötü bir seyir gösterdikleri bilinmektedir (Sparano & ark., 2012).

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar

Doğurganlık potansiyeli taşıyan kadınların tamoksifen tedavisi sırasında etkili bir kontrasepsiyon aracı kullanmaları tavsiye edilmelidir çünkü tamoksifen yumurtlamayı indükleyebilir. Tamoksifen tedavisinin tamamlanmasını takiben gebelik düşünülüyorsa 2 ay beklenmesi önerilir

Gebe kalan hastalar

Tamoksifen alırken gebe kalan kadınlar için tamoksifen kesilmelidir çünkü gebelik sırasında kullanımı konjenital anomalilerin artmış görülme riskiyle beraberdir (Braems & ark., 2011).

Müsinöz veya tübüler / kribriform histolojileri olan hastalar

Elimizdeki veriler müsinöz ve tübüler / kribriform histolojiler için sınırlı olduğundan, bu subtipler için tedavi yaklaşımımız yaygın histolojilerle aynıdır. Bununla birlikte, müsinöz veya tübüler / kribriform histotipleri olan hastalar daha iyi bir prognoza sahiptir ve bu nedenle diğer meme kanseri histolojileri olan hastalarla karşılaştırıldığında endokrin tedaviden daha küçük bir mutlak risk azalması elde edilebilir. Müsinöz veya tübüler / kribriform histolojileri olan 183 kadının dahil edildiği Breast International Group 1-98 Trial (BIG 1-98) çalışması alt küme analizinde tamoksifen , letrozole kıyasla hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı olmayan eğilimler ile ilişkiliydi ama daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar bu bilgiyi doğrulamak için gerekmektedir (Munzone & ark., 2015).

Kardiyak risk faktörleri olan hastalar

Endokrin tedavi önerilen kardiyak risk faktörleri olan hastalar için aromataz inhibitörleri tamoksifenle karşılaştırıldığında uzun dönemde kardiyak hastalık riskinde artış ile ilişkilidirler (Cuppone & ark., 2008).

Kaynakça

Amir, E., Seruga, B. & Niraula, S. (2011). Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst; 103:1299.

Arem, H., Sorkin, M. & Cartmel, B. (2016). Exercise adherence in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: the Hormones and Physical Exercise (HOPE) study. J Cancer Surviv; 10:654.

Beckwée, D., Leysen, L. & Meuwis, K. (2017). Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer; 25:1673.

Bedognetti, D., Sertoli, M.R. & Pronzato, P. (2011). Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*; 103:1529.

Bellet, M., Gray, K.P. & Francis, P.A. (2016). Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol*. 10;34(14):1584-93. doi:10.1200/JCO.2015.61.2259.

Bentzen, S.M., Skoczylas, J.Z. & Overgaard, M. (1996). Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*; 88:918.

Bernhard, J., Luo, W & Ribí, K. (2015). Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. Jul;16(7):848-58.

Braems, G., Denys, H. & De Wever, O. (2011). Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*; 16:1547.

Burstein, H.J., Lacchetti, C. & Anderson, H. (2016). Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*; 34:1689.

Cuppone, F., Bria, E. & Verma, S. (2008). Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*; 112:260.

Cuzick, J., Ambroisine, L., & LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. (2007). Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*; 369:1711.

Davies, C., Godwin, J. & Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*; 378:771.

De Placido, S., Gallo, C. & De Laurentiis. (2018). Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 19:474.

Dowsett, M., Cuzick, J. & Ingle, J. (2010). Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*; 28:509.

Francis, P.A., Pagani, O. & Fleming, G.F. (2018). Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*; 379:122.

Francis, P.A., Regan, M.M. & Fleming, G.F. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*; 372:436.

Fowble, B., Fein, D.A. & Hanlon, A.L. (1996). The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complications, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 35:669.

Ganz, P.A., Petersen, L. & Bower, J.E. (2016). Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality Life And Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol*; 34:816.

Goldhirsch, A., Ingle, J.N. & Gelber, R.D. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*; 20:1319.

Goss, P.E., Ingle, J.N. & Chapman, J-AW. (2011). Final Analysis of NCIC CTG MA.27: A Randomized Phase III Trial of Exemestane Versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive Primary Breast Cancer. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, abstr S1-1. Available online at http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_761&terms= (Accessed on February 07, 2011).

Hamood, R., Hamood, H. & Merhasin, I. (2018). Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol*; 36:2061.

Henry, N.L., Azzouz, F. & Desta, Z. (2012). Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 30:936.

Lønning, P.E. (2011). The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum. *Ann Oncol*; 22:503.

Morales, L., Pans, S. & Verschuere, K. (2008). Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol*; 26:3147.

Munzone, E., Giobbie-Hurder, & A.Gusterson, B.A. (2015). Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*; 26:2442.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer (version 1.2014). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on January 28, 2014).

Pagani, O., Regan, M.M. & Walley, B.A. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*; 371:107.

Pan, H., Gray, R. & Braybrooke, J. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*; 377:1836.

Pierce, L.J., Hutchins, L.F. & Green, S.R. (2005). Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 23:24.

Regan, M.M., Francis, P.A. & Pagani, O. (2016). Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*; 34:2221.

Sestak, I., Cuzick, J. & Sapunar, F. (2008). Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*; 9:866.

Sestak, I., Distler, W. & Forbes, J.F. (2010). Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol*; 28:3411.

Sparano, J.A., Wang, M. & Zhao, F. (2012). Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*; 118:5937.

Tevaarwerk, A.J., Wang, M. & Zhao, F. (2014). Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*; 32:3948.

Wagner, L.I., Zhao, F. & Goss, P.E. (2018). Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Res Treat*; 169:537.

Whelan, T.J., Goss, P.E. & Ingle, J.N. (2005). Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol*; 23:6931.

1b. Erken Evre Meme Kanserinde Güncel Anti-HER2 Tedaviler

Mert TOHUMCUOĞLU

Giriş

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) onkojeninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 15'inde mevcuttur (Noone & ark., 2017). HER2 pozitifliği için kriterlere uyan erken evre meme kanseri olguları, adjuvan olarak kemoterapi ve trastuzumab ile tedavi edilir. Yeni tanı konulan tüm meme kanseri olgularında Anti-HER2 tedavinin kritik bir bileşen olması sebebiyle, HER2 aşırı ekspresyonu araştırılır. Tümör HER2 durumu için test algoritmaları, American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve the College of American Pathologists (CAP) tarafından toplanan ortak bir konsensüs tarafından geliştirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak %10 veya daha fazla tümör hücresinde saptanan 3+ boyanma ve FISH yöntemiyle saptanan HER2 pozitifliği olan hastalar Anti-HER2 tedavi için uygundur (Wolff & ark., 2013).

Tedavi için temel noktalar

HER2-pozitif, nod-pozitif tüm olgular ve HER2-pozitif, nod-negatif 1 cm'den büyük tümörü olan tüm olgular için adjuvan kemoterapi ve Anti-HER2 tedavi önerilmektedir. Ayrıca nodal tutulum olmadan 5 mm ile 1 cm arasında tümörü olan HER2 pozitif olgularda da adjuvan kemoterapi artı HER2'ye yönelik tedavi önerilmektedir.

Daha küçük tümörler (3 ila 4 mm) için, özellikle hormon reseptör-negatif ise, adjuvan kemoterapi ve Anti-HER2 tedavi önerilebilir. Tipik olarak 1 ila 2 mm boyutunda olan nod-negatif tümörler için adjuvan Anti-HER2 tedavi veya kemoterapi önerilmemektedir.

Küçük HER2-pozitif tümörleri olan hastalarda adjuvan trastuzumab artı paklitakselin yararını gösteren bir çalışmada, üç yıllık rekürrensiz sağkalım oranları yaklaşık % 99 olarak bulunmuştur (Tolaney & ark., 2015).

Birkaç retrospektif çalışma, küçük HER2-pozitif tümörlü hastaların HER2-negatif kanserlerden daha yüksek relaps riski taşıdığını ortaya koymaktadır (Curigliano & ark., 2009, Livi & ark., 2012).

Anti-HER2 ajanlar

Trastuzumab, adjuvan olarak kemoterapi ile birlikte uygulandığında sağkalım avantajı sağlamaktadır. Bununla birlikte, HER2-pozitif hastalığı olan yüksek riskli hastalarda pertuzumab ilavesiyle hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür.

Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisitenin gelişimiyle ilişkili potansiyel risk faktörleri arasında, önceki veya eşzamanlı antrasiklin kullanımı, 50 yaşından büyük olmak, önceden var olan kardiyak disfonksiyon, yüksek vücut kitle indeksi ve antihipertansif ajanlarla tedavi sayılabilir. Trastuzumab konjestif kalp yetmezliği (KKY) riskini beş kat, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüşü riskini iki kat artırmaktadır (Moja & ark., 2012, Bowles & ark., 2012). Bu kardiyak riskler HER2-pozitif hastaların adjuvan trastuzumab almasını engellememelidir. Kardiyak toksisitenin genel insidansı prospektif klinik çalışmalarda % 1 ila 4 arasında değişmiştir (Perez & ark., 2011, Smith & ark., 2007, Gianni & ark., 2011). Ek olarak, trastuzumab ile ilişkili kardiyak toksisite, özellikle erken tespit edildiğinde geri dönüşümlüdür ve tıbbi tedaviye iyi yanıt verir (Martin & ark., 2009). Trastuzumab alan tüm hastalar için rutin kardiyak izleme önerilmektedir. HER2 ile ilişkili tedaviye aday olan kardiyak risk faktörleri olan hastalar için, tedavi sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyonun dikkatli bir şekilde izlenmesini gerekmektedir.

Pertuzumab alan hastalarda ishal, nötropeni ve anemi gibi yan etkiler artmaktadır.

Neoadjuvan tedavi ile tedavi edilen hastalar, hem neoadjuvan hem de adjuvan uygulanan trastuzumab döngülerinin sayısı dikkate alınarak, trastuzumab tedavisinin tam bir yılını tamamlamak için adjuvan olarak trastuzumab almalıdır. Neoadjuvan pertuzumab ile tedavi edilenler için, adjuvan pertuzumab kullanımını yönlendirecek hiçbir veri yoktur. Ancak, bu tür hastalar için, yaklaşım adjuvan ortamda pertuzumabın trastuzumab ile devam etmek olmalıdır.

Adjuvan kemoterapiye ilişkin kararlar erkek meme kanseri olgularında da benzer şekildedir.

Trastuzumab gebelik sırasında kontrendikedir. Ajan gebelikte çalışılmamıştır ve oligohidramniyoz ile sonuçlanabileceği ve bazı durumlarda pulmoner hipoplazi ve neonatal ölümlerle sonuçlanabileceği konusunda teorik kaygılar vardır. Meme kanserine yönelik çoğu kemoterapi ajanının gebelik kategorisi D'dir,

Kaynakça

Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1293.

Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389:1195.

Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5693.

Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433.

Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO#506.

Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:236.

Gullo G, Walsh N, Fennelly D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the "one thousand HER2 patients" project. *Br J*

Cancer 2018; 119:374.

Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:869.

Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:5685.

Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study). *SABCS 2017*; GS3-04.

Livi L, Meattini I, Saieva C, et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118:3236.

Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExTeNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1688.

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD006243.

Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:632.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366.

Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4491.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32:3744.

Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:1034.

Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *SABCS 2015*; S5-04.

Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:134.

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122.

Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997.

1c. Metastatik Meme Kanserinde Güncel Hormonal Tedavi

Ali Murat SEDEF¹

Giriş

Hormon reseptörü pozitif (östrojen reseptörü pozitif ve/veya progesteron reseptörü pozitif) meme kanseri tüm meme kanserlerinin % 70'ini oluşturur. Metastatik meme kanserinin tedavisinde kür elde edilmesi mümkün olmamakla birlikte, hormona duyarlı hastalığın tedavisinde endokrin tedavi (ET) dahil olmak üzere daha etkili sistemik tedavilerin mevcudiyetinden dolayı genel sağkalım sürelerinde anlamlı gelişmeler olmuştur.

Endokrin tedavi (tek başına veya hedeflenmiş ilaçlarla kombinasyon halinde) genellikle kemoterapiden daha az toksik olduğundan, hormon reseptör-pozitif meme kanseri tanılı hastaların çoğunda ilk seçenek tedavidir ve kemoterapi seçeneği; endokrin tedaviye refrakter ve yoğun semptomatik viseral tutulumu olan hastalar için kullanılmalıdır. Kemoterapi ile klinik yarar sağlanan hastalar için idame olarak endokrin tedavi ile devam edilir. Bu yaklaşımın amacı; tek başına veya kombinasyon ile birlikte endokrin tedaviden elde edemeyeceği tahmin edilen, erken, anlamlı ve daha hızlı bir yanıt olasılığını en üst düzeye çıkarmaktır. Bu nadir durumun dışında, yapılan çalışmalarda birinci basamakta endokrin tedaviden önce kemoterapinin kullanımında herhangi bir yarar gösterilememiştir (Wilcken N, Hornbuckle J & Ghersi D,2003). Endokrin tedavi ile kemoterapi seçeneklerinin kombinasyonlarının etkinliğini gösteren veri de bulunmamaktadır (Sledge GW Jr & ark, 2000).

Endokrin tedavi ile östrojen seviyelerinin düşürülmesi ya da östrojen reseptörünü doğrudan hedefleyen stratejiler ile etkilerinin antagonize edilmesi hedeflenmektedir. Endokrin tedavi kapsamında kullanılan ajanlar GNRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) analogları, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), seçici östrojen reseptörünün down-regülatörleri (SERD), selektif östrojen reseptör blokerleri ve aromataz inhibitörleridir (AI). Hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'si HER2/neu pozitifdir ve bu hastalar için anti-Her2 tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir. Ayrıca hastaların menopozal durumlarının doğru tespiti de tedavide tercih edilecek ajanın belirlenmesinde oldukça önemlidir.

Genel Tedavi Prensipleri

Tamoxifen, östrojen reseptörü üzerinde antagonistik ve agonistik özelliklere sahip bir SERM'dir ve premenopozal hastaların tedavisinde yer almaktadır. Etkinliği östrojenin etkilerinin antagonize edilmesi prensibine dayanır. Tamoxifenin bu hasta grubunda tek başına ortalama yanıt oranı %40-45 iken bir GNRH analogu olan

¹ Uzm Dr, alimuratsedef@gmail.com

(4.3 aya karşılık 2.3 ay) ve GS (28.1 aya karşılık 19.8 ay) avantajı sağladığı gösterildi (Yardley DA & ark, 2013). Ayrıca ESR1 mutasyonunu hedefleyen yeni SERD' ler araştırılmaktadır.

Diğer Ajanlar: Hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinin çoğunda androjen reseptörü (AR) ekspresyonu da görülür. Preklinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu iki reseptörün birlikte hedeflemesi arasındaki sinerjizme işaret etmektedir (Cochrane DR & ark, 2014). Bu strateji bir randomize faz II çalışmada incelenmektedir (NCT02007512). Ayrıca letrozol'e bevacizumab ilavesinin bir çalışmada PSK'yı iyileştirdiği gösterilmişse de artan toksisite ile birlikte genel sağkalımda hiçbir iyileşme gösterilememiştir (Dickler MN & ark, 2016, Martín M & ark, 2015).

Sonuç

Östrojen reseptörü pozitif metastatik meme kanseri tedavisi için genellikle tek başına endokrin tedavi veya hedeflenen ajanlarla kombinasyon tedaviler ile tümör yükünün ve semptomların azaltılması kemoterapiye göre genellikle daha az yan etki ve toksisite ile mümkün olabilmektedir. Dahası, modern endokrin tedavilerdeki ilerleme ile eski endokrin tedavilerle karşılaştırıldığında hayatta kalma süresini uzadığı görülmektedir. Tedavide temel prensip; en az yan etkiyle hastalığın yükünü stabilize etme veya azaltma olasılığını sağlayacak tedavi seçeneklerini, kabul edilemez yan etkiler ortaya çıkıncaya veya hastalığın ilerleyişi gerçekleşene kadar kullanılmasıdır. Tedavide yaşanan gelişmeler ile birlikte daha iyi bir bireyselleştirilmiş tedavi için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulacaktır.

Kaynakça

- Bachelot T Jr & ark, (2012). Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*; 30:2718.
- Baselga J & ark, (2017). Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* ; 18:904.
- Baselga J & ark, (2018). Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. *J Clin Onc*; 36S: ASCO#1006.
- Clarke R & ark, (2003). Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene*. Oct 20;22(47):7316-39.
- Cochrane DR & ark, (2014). Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res* ; 16:R7.
- Cristofanilli M & ark, (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 17:425.
- Dickler MN & ark, (2016). Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J Clin Oncol*; 34:2602.
- Di Leo A & ark, (2010). Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415. Epub Sep 20.
- Finn RS & ark, (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 375:1925.
- Goetz MP & ark, (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 35:3638.

Hortobagyi GN & ark, (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*; 29:1541.

KlijnJG, Beex LV & ark, (2000). Combined treatment with busarelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomised study. *J Natl. Cancer Inst*;92 (11): 903-11

Koboldt DC & ark, (2012). Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 490:61.

Martín M & ark, (2015). Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J Clin Oncol* 5; 33:1045.

Maurer C & ark, (2017). New agents for endocrine resistance in breast cancer. *Breast*. 2017 Aug;34:1-11. doi: 10.1016/j.breast.04.007. Epub Apr 24.

Miller TW & ark, (2011). ER α -dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov. Sep*;1(4):338-51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101. Epub Jul 20.

Mouridsen H & ark, (2001). Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol. May* 15;19(10):2596-606.

Nabholtz JM & ark, (2000). Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol. Nov* 15;18(22):3758-67.

Osborne CK & ark, (1995). Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 87:746.

Osborne CK & ark, (2002). Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol. Aug* 15;20(16):3386-95.

Paridaens RJ & ark, (2008). Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol. Oct* 20;26(30):4883-90. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4659. Epub 2008 Sep 15.

Piccari M & ark, (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*; 25:2357.

Raub TJ & ark, (2015). Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos. Sep*;43(9):1360-71. doi: 10.1124/dmd.114.062745. Epub Jul 6.

Robertson JF & ark, (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*; 388:2997.

Slamon DJ & ark, (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*; :JCO2018789909.

Sledge GW Jr & ark, (2000). Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* ; 18:262.

Sledge GW & ark, (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*; 35:2875.

Tryfonidis K. & ark, (2016). Endocrine treatment in breast cancer: Cure, resistance and beyond. *Cancer Treat Rev. Nov*;50:68-81. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.008. Epub Sep 7.

Wilcken N, Hornbuckle J & Ghersi D (2003). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; :CD002747.

Yardley DA & ark, (2013). Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol. Jun* 10;31(17):2128-35. doi: 10.1200/JCO.2012.43.7251. Epub May 6.

1.d HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Aykut BAHÇECİ¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık rastlanan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir {Tevaarwerk, 2013 #12}{Tevaarwerk et al., 2013}. Amerika Birleşik Devletleri'nde, meme kanseri teşhisi konan kadınların %5 kadarı, ilk saptamada erken teşhisteki kazanımlara rağmen, metastatik hastalığa sahiptir. Ek olarak, tanı anında metastatik olmayan, erken evre meme kanseri tanısı konan kadınların %30 kadarında, uzak metastatik hastalık gelişecektir (Chia et al., 2007; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, 2005). Metastatik meme kanserinin tedavi edilme olasılığı düşük olmakla birlikte, daha yeni sistemik tedavilerin ortaya çıkmasıyla sağkalımda anlamlı gelişmeler görülmüştür (Chia et al., 2007; Dafni, Grimani, Xyrafas, Eleftheraki, & Fountzilias, 2010; Gennari, Conte, Rosso, Orlandini, & Bruzzi, 2005).

Mevcut tedavi seçenekleri, tümörün hormon reseptör-pozitif (östrojen [ER] ve/veya progesteron reseptörü [PR]-pozitif) olup olmadığına ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) aşırı eksprese edilip edilmediğine (yani, HER2-pozitif) göre değişiklik gösterir. Şu anda meme kanserinde spesifik moleküler hedefli tedaviler için onaylanmış başka belirteç bulunmamaktadır.

Bu bölümde HER2-pozitif metastatik meme kanserinin tedavisi gözden geçirilecektir.

HER2-HEDEFLİ TEDAVİLER

Meme kanserlerinin yaklaşık %20'si, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoprotein epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2) aşırı eksprese etmektedir. Tarihsel olarak, bu reseptörün aşırı ekspresyonu, hastalık nüksünün artması ve genel olarak daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir. HER2'yi hedef alan tedaviler metastatik meme kanserinin tedavisinde önemli bir ajan haline gelmiştir ve HER2-pozitif meme kanserinin doğal seyrini değiştirmiştir (Dawood, Broglio, Buzdar, Hortobagyi, & Giordano, 2010). HER2-hedefli tedavinin kullanımı ile HER2-pozitif metastatik meme kanseri olan hastalarda sağkalım iyileştiğinden, bu tür hastaların ilk ve sonraki tedavi olarak HER2-hedefli tedavi almaları önerilmektedir (Balduzzi et al., 2014). HER2 proteini için immünohistokimya (IHC) ile 3+ boyanma veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile HER2 gen amplifikasyonunun gösterilmesi (FISH oranı ≥ 2.0 veya HER2 kopya numarası ≥ 6.0) gibi yüksek bir HER2 aşırı ekspresyonu seviyesi, HER2-hedefli ajanlara duyarlılığı gösteren güçlü bir prediktif faktördür ve bu kriter-

Tedavi Başarısızlığının Tanımı

Kısaca, tümör belirleyicilerindeki seri değişiklikler, seri görüntülemeye dayanan hastalık progresyonunun (yeni veya büyüyen metastaz) varlığı ve hastadaki klinik bozulma (hastalıkla ilişkili semptomların artması, dayanılmaz tedavi toksisitesi veya azalan performans durumu) göz önünde bulundurularak tedavi başarısızlığı izlenmelidir. Ek olarak, klinik çalışmalarda sonuçların rapor edilmesini standardize etmek için Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST 1.1) mevcuttur (Eisenhauer et al., 2009). RECIST metastatik hastalığın görüntülenmesi için geçerlidir ve progresyonun bir ölçüsü olarak klinik bozulmayı içermez.

Kaynakça

- Balduzzi, s., Mantarro, s., Guarneri, v., Tagliabue, l., Pistotti, v., Moja, l., & D'amico, r. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane database syst rev*(6), cd006242. Doi: 10.1002/14651858.Cd006242.Pub2
- Baselga, j., Cortes, j., Kim, s. B., Im, s. A., Hegg, r., Im, y. H., . . . Group, c. S. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N engl j med*, 366(2), 109-119. Doi: 10.1056/Nejmoa1113216
- Baselga, j., Gelmon, k. A., Verma, s., Wardley, a., Conte, p., Miles, d., . . . Gianni, l. (2010). Phase ii trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J clin oncol*, 28(7), 1138-1144. Doi: 10.1200/Jco.2009.24.2024
- Blackwell, k. L., Burstein, h. J., Storniolo, a. M., Rugo, h., Sledge, g., Koehler, m., . . . O'shaughnessy, j. (2010). Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with erbb2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J clin oncol*, 28(7), 1124-1130. Doi: 10.1200/Jco.2008.21.4437
- Blackwell, k. L., Burstein, h. J., Storniolo, a. M., Rugo, h. S., Sledge, g., Aktan, g., . . . O'shaughnessy, j. (2012). Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the egf104900 study. *J clin oncol*, 30(21), 2585-2592. Doi: 10.1200/Jco.2011.35.6725
- Burstein, h. J., Storniolo, a. M., Franco, s., Forster, j., Stein, s., Rubin, s., . . . Blackwell, k. L. (2008). A phase ii study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory her2-positive and her2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann oncol*, 19(6), 1068-1074. Doi: 10.1093/annonc/mdm601
- Cameron, d., Casey, m., Oliva, c., Newstat, b., Imwalle, b., & Geyer, c. E. (2010). Lapatinib plus capecitabine in women with her-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase iii randomized trial. *Oncologist*, 15(9), 924-934. Doi: 10.1634/Theoncologist.2009-0181
- Cameron, d., Casey, m., Press, m., Lindquist, d., Pienkowski, t., Romieu, c. G., . . . Geyer, c. E. (2008). A phase iii randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer res treat*, 112(3), 533-543. Doi: 10.1007/S10549-007-9885-0
- Chia, s. K., Speers, c. H., D'yachkova, y., Kang, a., Malfair-taylor, s., Barnett, j., . . . Olivotto, i. A. (2007). The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*, 110(5), 973-979. Doi: 10.1002/Cncr.22867
- Cobleigh, m. A., Vogel, c. L., Tripathy, d., Robert, n. J., Scholl, s., Fehrenbacher, l., . . . Slamon, d. J. (1999). Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-her2 monoclonal antibody in women who have her2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J clin oncol*, 17(9), 2639-2648. Doi: 10.1200/Jco.1999.17.9.2639
- Dafni, u., Grimani, i., Xyrafas, a., Eleftheraki, a. G., & Fountzilias, g. (2010). Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in greece. *Breast cancer res treat*, 119(3), 621-631. Doi: 10.1007/S10549-009-0630-8
- Dawood, s., Broglio, k., Buzdar, a. U., Hortobagyi, g. N., & Giordano, s. H. (2010). Prognosis of women with metastatic breast cancer by her2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J*

clin oncol, 28(1), 92-98. Doi: 10.1200/Jco.2008.19.9844

Di leo, a., Gomez, h. L., Aziz, z., Zvirbule, z., Bines, j., Arbushites, m. C., . . . Press, m. F. (2008). Phase iii, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J clin oncol*, 26(34), 5544-5552. Doi: 10.1200/Jco.2008.16.2578

Dieras, v., Miles, d., Verma, s., Pegram, m., Welslau, m., Baselga, j., . . . Gianni, l. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated her2-positive advanced breast cancer (emilia): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet oncol*, 18(6), 732-742. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1

Dzimitrowicz, h., Berger, m., Vargo, c., Hood, a., Abdelghany, o., Raghavendra, a. S., . . . Murthy, r. (2016). T-dm1 activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab and pertuzumab. *J clin oncol*, 34(29), 3511-3517. Doi: 10.1200/Jco.2016.67.3624

Early breast cancer trialists' collaborative, g. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0

Eisenhauer, e. A., Therasse, p., Bogaerts, j., Schwartz, l. H., Sargent, d., Ford, r., . . . Verweij, j. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised recist guideline (version 1.1). *Eur j cancer*, 45(2), 228-247. Doi: 10.1016/J.Ejca.2008.10.026

Fda approval for lapatinib ditosylate. Information available online.

[Http://www.Cancer.Gov/cancertopics/druginfo/fda-lapatinib](http://www.Cancer.Gov/cancertopics/druginfo/fda-lapatinib) (accessed on February 01, 2012).

Fda approves new treatment for late-stage breast cancer.

[Http://www.Fda.Gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm340704.Htm](http://www.Fda.Gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm340704.Htm) (accessed on february 22, 2013).

Gelmon ka, boyle f, kaufman b, et al. Open-label phase iii randomized controlled

Trial comparing taxane-based chemotherapy (tax) with lapatinib (l) or

Trastuzumab (t) as first-line therapy for women with her2+ metastatic

Breast cancer: interim analysis (ia) of ncic ctg ma.31/Gsk egf 108919. [Http://meetinglibrary.ASCO.Org/content/102986-114](http://meetinglibrary.ASCO.Org/content/102986-114) (accessed on august 12, 2013).

Gennari, a., Conte, p., Rosso, r., Orlandini, c., & Bruzzi, p. (2005). Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*, 104(8), 1742-1750. Doi: 10.1002/Cncr.21359

Geyer, c. E., Forster, j., Lindquist, d., Chan, s., Romieu, c. G., Pienkowski, t., . . . Cameron, d. (2006). Lapatinib plus capecitabine for her2-positive advanced breast cancer. *N engl j med*, 355(26), 2733-2743. Doi: 10.1056/Nejmoa064320

Giordano, s. H., Temin, s., Chandarlapaty, s., Crews, j. R., Esteva, f. J., Kirshner, j. J., . . . Davidson, n. E. (2018). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: asco clinical practice guideline update. *J clin oncol*, 36(26), 2736-2740. Doi: 10.1200/Jco.2018.79.2697

Gori, s., Montemurro, f., Spazzapan, s., Metro, g., Foglietta, j., Bisagni, g., . . . Crivellari, d. (2012). Re-treatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in her2-positive metastatic breast cancer. *Ann oncol*, 23(6), 1436-1441. Doi: 10.1093/Annonc/mdr474

Hamberg, p., Bos, m. M., Braun, h. J., Stouthard, j. M., Van deijk, g. A., Erdkamp, f. L., . . . Dutch breast cancer trialists, g. (2011). Randomized phase ii study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. Sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with her2+ metastatic breast cancer: hertax trial. *Clin breast cancer*, 11(2), 103-113. Doi: 10.1016/J.Clbc.2011.03.003

[Http://www.Accessdata.Fda.Gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s0331bl.Pdf](http://www.Accessdata.Fda.Gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s0331bl.Pdf)

(Accessed on july 24, 2014).

Inoue, k., Nakagami, k., Mizutani, m., Hozumi, y., Fujiwara, y., Masuda, n., . . . Noguchi, s. (2010). Randomized phase iii trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with her2-positive metastatic breast cancer: the jo17360 trial group. *Breast cancer res treat*, 119(1), 127-136. Doi: 10.1007/S10549-009-0498-7

Isakoff, s. J., & Baselga, j. (2011). Trastuzumab-dm1: building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J clin oncol*, 29(4), 351-354. Doi: 10.1200/Jco.2010.31.6679

Johnston, s., Pippen, j., Jr., Pivot, x., Lichinitser, m., Sadeghi, s., Dieras, v., . . . Pegram, m. (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J clin oncol*, 27(33), 5538-5546. Doi: 10.1200/Jco.2009.23.3734

Johnston, s. R. D., Hegg, r., Im, s. A., Park, i. H., Burdaeva, o., Kurteva, g., . . . Gradishar, w. J. (2018). Phase iii, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (her2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with her2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: alternative. *J clin oncol*, 36(8), 741-748. Doi: 10.1200/Jco.2017.74.7824

Kaufman, b., Mackey, j. R., Clemens, m. R., Bapsy, p. P., Vaid, a., Wardley, a., . . . Jones, a. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase iii tandem study. *J clin oncol*, 27(33), 5529-5537. Doi: 10.1200/Jco.2008.20.6847

Krop, i. E., Kim, s. B., Gonzalez-martin, a., Lorusso, p. M., Ferrero, j. M., Smitt, m., . . . Collaborators, t. R. S. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated her2-positive advanced breast cancer (th3resa): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet oncol*, 15(7), 689-699. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0

Krop, i. E., Kim, s. B., Martin, a. G., Lorusso, p. M., Ferrero, j. M., Badovinac-crnjec, t., . . . Wildiers, h. (2017). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated her2-positive metastatic breast cancer (th3resa): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet oncol*, 18(6), 743-754. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3

Mass, r. D., Press, m. F., Anderson, s., Cobleigh, m. A., Vogel, c. L., Dybdal, n., . . . Slamon, d. J. (2005). Evaluation of clinical outcomes according to her2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin breast cancer*, 6(3), 240-246. Doi: 10.3816/Cbc.2005.N.026

Nccn clinical practice guidelines in oncology (nccn guidelines), breast cancer (Version 1.2014). http://www.Nccn.Org/professionals/physician_gls/pdf/Breast.Pdf [accessed on january 28, 2014].

Pagani, o., Klingbiel, d., Ruhstaller, t., Nole, f., Eppenberger, s., Oehlschlegel, c., . . . Swiss group for clinical cancer, r. (2017). Do all patients with advanced her2 positive breast cancer need upfront-chemo when receiving trastuzumab? Randomized phase iii trial sakk 22/99. *Ann oncol*, 28(2), 305-312. Doi: 10.1093/Annonc/mdw622

Pegram, m. D., Pienkowski, t., Northfelt, d. W., Eiermann, w., Patel, r., Fumoleau, p., . . . Slamon, d. J. (2004). Results of two open-label, multicenter phase ii studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in her2-positive advanced breast cancer. *J natl cancer inst*, 96(10), 759-769.

Perez, e. A., Barrios, c., Eiermann, w., Toi, m., Im, y. H., Conte, p., . . . Ellis, p. (2017). Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase iii marianne study. *J clin oncol*, 35(2), 141-148. Doi: 10.1200/Jco.2016.67.4887

Perez, e. A., Suman, v. J., Rowland, k. M., Ingle, j. N., Salim, m., Loprinzi, c. L., . . . Jenkins, r. B. (2005). Two concurrent phase ii trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with her2-overexpressing metastatic breast cancer: nctg study 983252. *Clin breast cancer*, 6(5), 425-432. Doi: 10.3816/Cbc.2005.N.047

Portera, c. C., Walshe, j. M., Rosing, d. R., Denduluri, n., Berman, a. W., Vatas, u., . . . Swain, s. M. (2008). Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin cancer res*, 14(9), 2710-2716. Doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-07-4636

Rimawi, m., Ferrero, j. M., De la haba-rodriguez, j., Poole, c., De placido, s., Osborne, c. K., . . . Group, p. S. (2018). First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (pertain): a randomized, open-label phase ii trial. *J clin oncol*, jco2017767863. Doi: 10.1200/Jco.2017.76.7863

Robert, n., Leyland-jones, b., Asmar, l., Belt, r., Ilegbodu, d., Loesch, d., . . . Slamon, d. (2006). Randomized phase iii study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with her-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J clin oncol*, 24(18), 2786-2792. Doi: 10.1200/Jco.2005.04.1764

Schaid, d. J., Spraggs, c. F., McDonnell, s. K., Parham, l. R., Cox, c. J., Ejlertsen, b., . . . Goss, p. E. (2014). Prospective validation of hla-drb1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J clin oncol*, 32(22), 2296-2303. Doi: 10.1200/Jco.2013.52.9867

Seidman, a. D., Berry, d., Cirrincione, c., Harris, l., Muss, h., Marcom, p. K., . . . Hudis, c. (2008). Randomized phase iii trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all her-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in her-2 nonoverexpressors: final results of cancer and leukemia group b protocol 9840. *J clin oncol*, 26(10), 1642-1649. Doi: 10.1200/Jco.2007.11.6699

Slamon, d. J., Leyland-jones, b., Shak, s., Fuchs, h., Paton, v., Bajamonde, a., . . . Norton, l. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses her2. *N engl j med*, 344(11), 783-792. Doi: 10.1056/Nejm200103153441101

Stemmler, h. J., Kahlert, s., Brudler, o., Beha, m., Muller, s., Stauch, b., & Heinemann, v. (2005). High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with her2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase ii study. *Clin oncol (r coll radiol)*, 17(8), 630-635.

Swain, s. M., Baselga, j., Kim, s. B., Ro, j., Semiglazov, v., Campone, m., . . . Group, c. S. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in her2-positive metastatic breast cancer. *N engl j med*, 372(8), 724-734. Doi: 10.1056/Nejmoa1413513

Tevaarwerk, a. J., Gray, r. J., Schneider, b. P., Smith, m. L., Wagner, l. I., Fetting, j. H., . . . Sparano, j. A. (2013). Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer*, 119(6), 1140-1148. Doi: 10.1002/Cncr.27819

Valero, v., Forbes, j., Pegram, m. D., Pienkowski, t., Eiermann, w., Von minckwitz, g., . . . Slamon, d. J. (2011). Multicenter phase iii randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with her2-gene-amplified metastatic breast cancer (bcirg 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J clin oncol*, 29(2), 149-156. Doi: 10.1200/Jco.2010.28.6450

Verma, s., Miles, d., Gianni, l., Krop, i. E., Welslau, m., Baselga, j., . . . Group, e. S. (2012). Trastuzumab emtansine for her2-positive advanced breast cancer. *N engl j med*, 367(19), 1783-1791. Doi: 10.1056/Nejmoa1209124

Von minckwitz, g., Du bois, a., Schmidt, m., Maass, n., Cufer, t., De jongh, f. E., . . . Loibl, s. (2009). Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J clin oncol*, 27(12), 1999-2006. Doi: 10.1200/Jco.2008.19.6618

1.e Triple Negatif Meme Kanseri

Erdinç NAYIR¹

Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanserdir ve kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen sebebidir (Torre & ark.,2016). Triple negatif meme kanseri (TNMK) terminolojisi, immünohistokimyasal incelemede östrojen ve progesteron reseptörü ile HER2 proteini negatif grup olarak ilk 2005 yılında tanımlanmıştır (Brenton & ark, 2005). Gen ekspresyon profilinde bazal like alt tipi içerisinde yer alır, fakat bazal like grup ile TNMK aynı kavramlar değildir. Biri gen ekspresyon profili alt grubu, bir diğeri de immünohistokimyasal inceleme sonucu tanımlanmış bir alt gruptur. Bazal like meme kanserlerinin çoğunluğu TNMK ve TNMK'nin yaklaşık %80'ni de bazal like meme kanserdir (Weigelt, Baehner & Reis-Filho, 2010) (Nayir & Koseci, 2017). TNMK, tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır (Gucalp & Traina, 2016). Diğer meme kanserlerine göre daha genç yaşta, premenapozal dönemde daha sık görülmektedir ve BRCA germline mutasyonlarıyla sıklıkla ilişkilidir (Foulkes, Smith & Reis-Filho JS, 2010). Östrojen reseptörü ve HER2 hedefli, iyi tolere edilen, etkin tedavi ajanlarından bir fayda sağlanmadığından ve yüksek gradli tümörler olduklarından dolayı TNMK kötü seyirlidir (Bauer & ark., 2007). TNMK'nin kemosenesitivitesi yüksektir, fakat standart antrasiklin ve/veya taksan bazlı kemoterapi rejimleri sonrasında 1-3 yıl içerisinde erken relapslar görülür. Meme kanserinin diğer alt tiplerine göre farklı oranlarda visseral metastazlar gelişebilmektedir (Diana & ark., 2018). Tablo 1'de görüldüğü gibi triple negatif olmayan meme kanserine göre TNMK'de visseral metastazı daha fazla oranda görmekteyiz (Foulkes, Smith & Reis-Filho JS, 2010).

Tablo 1. Metastaz Bölgeleri (Foulkes, Smith & Reis-Filho JS, 2010)

	TNMK	Non-TNMK
Beyin	%30	%10
Akciğer	%40	%20
Karaciğer	%20	%30
Kemik	%10	%40

Östrojen ve progesteron reseptörü negatif olduğundan dolayı hormonal tedaviden, HER2 negatif olduğundan dolayı anti-HER2 tedaviden fayda görmezler. Bu sebeple hastalara neoadjuvan, adjuvan ve metastatik dönemde sistemik kemoterapi (öncelikle antrasiklin ve taksan bazlı) önerilmektedir. (Curigliano & ark., 2017) Peki

¹ Doç.Dr, Mersin Medicalpark Hastanesi, drerdincnyr@gmail.com

TIL, ayrıca prognostiktir. Yüksek TIL oranları iyi prognosis ile ilişkilidir. TIL oranı artıka rekürrens ve kansere bağı ölüm oranları azalmaktadır (Adams & ark., 2014).

TNMK, yüksek immünojeniteye sebep olan genomik instabiliteyle karakterizedir. Bu sebeple PD-L1 ekspresyon düzeyleri yüksektir (Mittendorf & ark., 2014). TNMK'de %20-60 oranında PD-L1 ekspresyonu bulunduğundan dolayı immün kontrol noktası inhibitörleri gündeme gelmiştir (García-Tejido & ark., 2016). PD-1 hedefli immün kontrol nokta inhibitörlerinden olan nivolumabın TNMK'deki etkinliği faz II TONIC çalışmasında değerlendirilmiştir. Metastatik TNMK tanılı, 3 veya daha fazla basamak palyatif kemoterapi alan 50 hastaya indüksiyon tedavisi sonrası 3 mg/kg nivolumab progresyona kadar uygulanmıştır. Objektif yanıt oranı %22, klinik yarar oranı %26, ortalama yanıt süresi 10.9 ay saptanmıştır (Kok & ark., 2017).

Bir diğerr immün kontrol noktası inhibitörü olan pembrolizumabın TNMK'deki etkinliği faz Ib KEYNOTE-012 çalışmasında değerlendirildi. Metastatik TNMK tanılı PD-L1 pozitif tümörü olan 32 hastaya pembrolizumab 10 mg/kg verilmiştir. Genel yanıt oranı %18.5 (6.3 – 38.1) tespit edilmiştir (Nanda & ark., 2016). Pembrolizumabın metastatik TNMK'de etkinliği gösterildikten sonra neoadjuvan KEYNOTE-173 çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada lokal ileri TNMK'de neoadjuvan olarak kemoterapi ile birlikte pembrolizumab uygulanmıştır. Objektif yanıt oranları pembrolizumab ve karboplatin kolunda %100, pembrolizumab ve nab-paklitaksel kolunda %80 tespit edilmiştir (Schmid & ark., 2017).

Sonuç

Triple negatif meme kanseri, moleküler ve gen profili açısından heterojen bir hastalıktır. Alt tipleri belirlenmiş ve bu alt tiplerdeki moleküler değişiklikler tespit edilmiş olsa da günümüzde klinik uygulamamızı değiştiren klinik araştırma sorunları bulunmamaktadır. PARP inhibitörleri, anti-androjen ajanlar ve immünoterapi umut vaad etmektedir. Hedefe yönelik ajanlar, immün kontrol noktası inhibitörleri ve sitotoksik kemoterapi ajanlarıyla ile ilgili faz III çalışmalar devam etmektedir.

Kaynakça

- Abramson VG & et al. (2015) Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy *Cancer*, 121(1), 8-16, Doi: 10.1002/cncr.28914
- Adams S & et al. (2014) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*, 32(27), 2959-2966, Doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491
- Aogi K & et al. (2017) Efficacy and safety of olaparib combined with eribulin in patients with advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: the final analysis of a Japanese phase I/II trial. *Ann Oncol*, 28(suppl_5), v74-v108. 101
- Barrios C, Liu M & Lee S. (2010) A phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER 2 negative advanced breast disease. *Breast Cancer Res Treat.*, 121(1), 121-131, Doi:10.1007/s10549-010-0788-0
- Barton VN & et al. (2015) Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther*, 14, 769-78, Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0926
- Baselga J & et al. (2005) Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 23(23), 5323-33, Doi: 10.1200/JCO.2005.08.326

Baselga J & et al. (2017) RESILIENCE: Phase III Randomized, Double-Blind Trial Comparing Sorafenib With Capecitabine Versus Placebo With Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*, 17(8), 585-594.e4, Doi: 10.1016/j.clbc.2017.05.006

Bauer KR & et al. (2007) Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)- negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*, 109, 1721-1728, Doi: 10.1002/cncr.22618

Brenton JD & et al. (2005) Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*, 23, 7350-7360, Doi: 10.1200/JCO.2005.03.3845

Brufsky A & et al. (2017) Cobimetinib combined with paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced triple-negative breast cancer (COLET study): primary analysis of cohort I [abstract]. In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX., Abstract nr P5–21–01

Cameron D & et al. (2013) Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 14(10), 933-942, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70335-8

Carey L, Rugo H & Marcom S. (2008) TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatinum in metastatic TNBC (basal like) *J Clin Oncol.*, 26(suppl 15), Abstract 1009

Coates AS & et al. (2015) Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.*, 26(8), 1533–1546

Cochrane DR & et al. (2014) Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res*, 16, R7, Doi: 10.1186/bcr3599

Curigliano G & et al. (2017) De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.*, 28(8), 1700-1712, Doi: 10.1093/annonc/mdx308.

Diana A & et al. (2018) Triple-Negative Breast Cancers: Systematic Review of the Literature on Molecular and Clinical Features with a Focus on Treatment with Innovative Drugs. *Curr Oncol Rep.*, 20(10), 76, Doi: 10.1007/s11912-018-0726-6.

Dziadkowiec KN & et al. (2016) PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Prz Menopauzalny*, 15(4), 215-219, Doi: 10.5114/pm.2016.65667

Foulkes WD & et al. (2003) Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 95, 1482–1485

Foulkes WD, Smith IE & Reis-Filho JS. (2010) Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.*, 363(20), 1938–48, Doi: 10.1056/NEJMra1001389.

García-Tejido P & et al. (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clin Med Insights Oncol.*, 10(Suppl 1), 31-39, Doi: 10.4137/CMO.S34540

Gradishar WJ & et al. (2013) A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b study evaluating sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer. *Eur J Cancer*, 49(2), 312-322, Doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.005

Gonzalez-Angulo AM & et al. (2014) Open-label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol.*, 25(6), 1122–1127, Doi: 10.1093/annonc/mdu124

Gucalp A & et al. (2013) Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor- positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.*, 19(19), 5505–5512, Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327

Gucalp A & Traina TA. (2016) Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr Probl Cancer*, 40(2-4), 141-150, Doi: 10.1016/j.currprobcancer.2016.09.004

Kim SB & et al. (2017) Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 18(10), 1360–1372, Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3

Kok M & et al. (2017) LBA14-adaptive phase II randomized non- comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *Ann Oncol*, 28(suppl_5), v605–v649, Doi:10.1093/annonc/mdx440

Kumar A, Fernandez-Capetillo O & Carrera AC. (2010) Nuclear phosphoinositide 3-kinase beta controls double-strand break DNA repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(16), 7491–7496, Doi: 10.1073/pnas.0914242107

- Lakhani SR & et al. (2005) Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res.*, 11, 5175–5180, Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424
- Lehmann BD & et al. (2011) Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.*, 121(7), 2750–2767, Doi: 10.1172/JCI45014
- Lehmann BD & Pietenpol JA. (2014) Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol.*, 232(2), 142–150, Doi: 10.1002/path.4280.
- Miller K & et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.*, 357(26), 2666–2667, Doi: 10.1056/NEJMoa072113
- Mittendorf EA & et al. (2014) PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.*, 2(4), 361–370, Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
- Nanda R & et al. (2016) Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.*, 34(21), 2460–2467, Doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931
- Nayir E & Koseci T. (2017) What is the future in the treatment of triple-negative breast cancer? *Journal of Oncological Sciences*, 3, 147, Doi: 10.1016/j.jons.2017.08.001
- O'Shaughnessy J, Weskstein D & Vukelja S. (2007) Results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 106(Suppl 1), S32, Doi: 10.1186/s12885-015-1072-9
- O'Shaughnessy J & et al. (2011) Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.*, 364(3), 205–214, Doi: 10.1056/NEJMoa1011418
- O'Shaughnessy J & et al. (2014) Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.*, 32(34), 3840–3847, Doi: 10.1200/JCO.2014.55.2984
- Rakha EA & et al. (2007) Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 109, 25–32, Doi: 10.1002/ncr.22381
- Robson M & et al. (2017) Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a Germline BRCA mutation. *N Engl J Med.*, 377(6), 523–533, Doi: 10.1056/NEJMoa1706450
- Rugo HS & et al. (2016) Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer *N Engl J Med.*, 375(1), 23–34, Doi: 10.1056/NEJMoa1513749.
- Saal LH & et al. (2005) PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis and ERBB2 and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.*, 65, 2554–2559, Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3913
- Schmid P & et al. (2017) Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): Preliminary results from KEYNOTE-173. *J Clin Oncol.*, 35(suppl), abstr 556, Doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.556
- Stinchcombe TE & Johnson GL. (2014) MEK inhibition in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 86(2), 121–125, Doi: 10.1016/j.lungcan.2014.09.005
- Spurdle AB & et al. (2014) Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. *Breast Cancer Res.*, 16(6), 3419, Doi: 10.1186/s13058-014-0474-y
- Sutton LM & et al. (2012) Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 138, 511–516, Doi: 10.1309/AJCP8AVF8FDPTZLH
- Torre LA & et al. (2016) Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.*, 25(1), 16–27, Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
- Traina TA & et al. (2018) Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast Cancer. *J Clin Oncol.*, 36(9), 884–890, Doi: 10.1200/JCO.2016.71.3495
- Turner N, Tutt A & Ashworth A (2004) Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*, 4(10), 814–819, Doi: 10.1038/nrc1457
- Wang C & et al. (2016) Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 7(29), 46482–91, Doi: 10.18632/oncotarget.10208
- Weigelt B, Baehner FL & Reis-Filho JS. (2010) The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol.*, 220(2), 263–80, Doi: 10.1002/path.2648

Bölüm 2

AKCİĞER KANSERİ

2a. Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi

Mesut YILMAZ¹

Giriş

Dünyada yeni tanı tüm kanserlerin %13'ü ve kanser ölümlerinin %26'sı akciğer kanserlerine bağlıdır (Siegel, 2017; Jemal & ark, 2010). Genel olarak tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'inden küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KH-DAK) sorumlu olup bu grupta adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere başlıca üç tip karsinom bulunmaktadır (Govindan, 2006). Hastaların büyük bir kısmında tanı ileri evrede konur. Geçmişte ileri evre hastaların birinci basamak tedavi seçiminde az sayıda seçenek olması nedeniyle karar vermekte hiç zorlanmazken; günümüzde moleküler hedefli tedavilerin, onkojenik yolakların ve immün kontrol noktalarının inhibisyonlarını hedef alan tedavilerin daha iyi anlaşılmasıyla daha farklı yaklaşımlar gündeme gelmektedir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive eden mutasyonu, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu, ROS-1 translokasyonu, BRAF mutasyonu, MET amplifikasyonu, RET mutasyonu ve HER2 mutasyonu gibi onkojenik mutasyonları olan hastalar hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye adaydır (Lindeman NI. & ark, 2013). Programmed death ligand-1 (PDL-1) ekspresyon düzeyi ile ilişkili olarak immünoterapi ajanları ileri evre KHDAK tedavisinde kullanıma girmiştir (Reck & ark, 2016). Yaşanan tüm bu olumlu gelişmelere rağmen onkojenik mutasyonu olmayan, PDL-1 ekspresyonu bilinmeyen ya da komorbid hastalıklar veya sosyoekonomik nedenlerden dolayı immünoterapi ajanlarıyla tedaviye aday olamayan hastalarda kemoterapi geçerliliğini koruyan tedavi şekli olmaya devam etmektedir.

Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

İleri evre KHDAK'ın geleneksel tedavisi platin bazlı ikili kemoterapidir. Rando-mize kontrollü çalışmalarda en iyi destek tedaviye ve tek ajan tedavilere kıyasla platin bazlı ikili kemoterapinin sağ kalım, semptomlar ve hayat kalitesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (Zhong & ark, 2013). Ortalama sağ kalım ve bir yıllık sağ kalım oranları ikinci ve üçüncü nesil kemoterapi ajanlarının kullanıma girmesiyle artmış-

¹Uzm Dr, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mesutyilmaz12@yahoo.com

ifosfamid ile karşılaştırıldığında daha üstün sağ kalım süresi ve daha iyi yaşam kalitesi sağlamıştır (Fossella & ark, 2000). VEGF reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikör olan ramucirumabın bir faz 3 çalışmada (REVEL) dosetaksel ile kombine kullanılması araştırılmıştır. Ortalama genel sağ kalım ramucirumab/dosetaksel kolunda daha uzun saptanmıştır (10.5 ay - 9.1 ay) (Garon & ark, 2014). Bu çalışmanın sonuçlarına göre platin bazlı ikili kemoterapi ile progrese olan evre 4 KHDAK'inde ramucirumab FDA onayı almıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılığa erişse de klinik olarak önemli olmadığını düşünen bazı klinisyenlere göre ramucirumabın öneri düzeyi kategori 2A'dır. Dosetaksel ile karşılaştırıldığında pemetrekset benzer etkinliğe ancak daha az toksisiteye sahiptir (Hanna & ark, 2004). Bu nedenle nonskuamöz KHDAK'nin ikinci basamak tedavisinde önerilir. İkinci ve takip eden tedavi basamaklarında kullanılabilecek diğer kemoterapi seçenekleri arasında gemsitabin, paklitaksel, nab-paklitaksel, vinorelbin ve etoposid vardır.

Kaynakça

- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. (2007). Cisplatin versus carboplatin based chemotherapy in first line treatment of advanced non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst* 2007; 99(11):847-57
- Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. (2011). Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3825-3831.
- Barlesi F, Park K, Ciardiello F. (2016). Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. Presented at the 2016 Annual Meeting European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark. Abstract LBA44.
- Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. (2014).. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25:1044-1052.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639
- Cicenas S, Geater SL, Petrov P, et al. (2016). Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer* 2016;102:30-37.
- Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. (2010). Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist* 2010;15:1352-1358.
- Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. (2012). Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view. *J Thorac Oncol* 2012;7:1331-1336.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- Fidias P, Novello S. (2010). Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5116-5123.
- Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. (2009). Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-598.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000). Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673.

Govindan, R. (2006). 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 Clinical Oncology* 2006; 24:4539-4544. PMID: 17008692.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004). Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

Hashemi-Sadraei N, Pennell NA. (2012). Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all? *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:478-490.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.

Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M. (2004). Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3852-9

Jemal, A. et al. (2010). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60:277-300. PMID:20610543

Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. (2013). Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-859.

Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. (2009). Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289.

Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. (2013). PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-4357.

Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. (2012). Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-255.

Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. (2012). Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524.

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.

Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, et al. (2009). Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.

Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. (2002). Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13(10):1539-49

Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.

Siegel, R.L. (2017). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67:7-30. PMID: 28055103

Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. (2002). Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343.

Weiss JM, Stinchcombe TE. (2013). Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947-953.

Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F. (2013). Chemotherapy plus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(3):e58466

2b. Rekürren ve Metastatik EGFR Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Moleküler Hedefli Tedaviler

Yasemin BAKKAL TEMİ¹

Giriş

Akciğer kanseri tedavisi planlanırken tümörün hücre tipi (küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere), evresi, moleküler özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurulur. Rekürren ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) de başlangıç tedaviye karar verilmeden önce standart yaklaşım mutasyon varlığına bakılmasıdır. Buna göre tedavi seçiminde hastaya en uygun hedefe yönelik tedavi uygulanabilir.

KHDAK' de maligniteyi harekete geçiren moleküler yolların daha iyi anlaşılması, tümör hücrelerinde spesifik moleküler yolları hedefleyen ajanların gelişmesine yol açmıştır. KHDAK' de epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonlarının tanımlanması tedavide EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanıma girmesini sağlamıştır

Biyoloji

Son yıllarda yapılan çalışmalarla KHDAK' nin heterojen bir tümör yapısına sahip olduğu görülmüştür. KHDAK histolojik olarak; adenokarsinom, squamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak tiplendirilebilir. Moleküler olarak bakıldığında ise özellikle squamöz dışı karsinomlarda birçok tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler içerisinde üzerinde en fazla bilgiye sahip olduklarımız EGFR, ROS1, ALK, KRAS, HER2, BRAF, PIK3CA, RET, NRAS' dir.

İçlerinde "International Association for the Study of Lung Cancer", "The American Society of Clinical Oncology" ve "The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)" ünde bulunduğu organizasyonlar kılavuzlarında squamöz hücreli alt tip dışı tüm KHDAK' lerinde eş zamanlı olarak EGFR mutasyonlarına, ALK translokasyonlarına ve ROS 1 translokasyonlarına bakılmasını önermektedirler. Squamöz hücreli tümörlerde de hiç sigara içmemiş veya çok az içmişlerde, biyopsi örneği çok az doku içerenlerde, karma patolojiye sahip olanlarda EGFR, ALK, ROS1 bakılması önerilmektedir.

Epidermal Growth Faktör Reseptör

EGFR, HER/erb growth faktör reseptör ailesinin üyesidir. Bu hücre yüzey proteini; ekstraselüler ligand bağlayan domain, transmembran bir yapı ve intraselüler

¹ Uzm Dr Yasemin Bakkal Temi, Düzce Devlet Hastanesi, yasemintemi1@hotmail.com

ğer yetersizliği gelişebileceğinden TKI tedavisi alan hastaların bu amaçlı yakın takip edilmesi gereklidir.

Sonuç

Metastatik KHDAK'li hastaların tanı anında EGFR, ALK, ROS1 mutasyonlarına bakılması önerilmektedir. EGFR mutasyonu olan hastaların 1. basamak tedavisinde erlotinib, gefitinib ve afatinib kullanılmalıdır. EGFR TKI tedavisi altında progrrese olan hastaların T790M mutasyonu saptananlarda 2.sıra tedavi olarak Osimertinib kullanılması önerilmektedir. Çok yakın zamanda yapılan osimertinib çalışması ile osimertinib artık 1. basamak tedavisi olarak da kullanılması gündeme gelmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin yan etkileri çoğu zaman kolay tolere edilebilir olup hastaların tedavi ile yaşam kaliteleri artmaktadır.

Kaynakça

Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20:400-410
Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011;364:947-955

Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem* 2014;57:8249-8267

Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866

Ganior JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3987-3996

Haspinger ER, Agostoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:213-227

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:5764-5769

Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol* 2013;31:3303-3306

Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a metaanalysis. *J Natl Cancer Ins* 2013; 105:595

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947.

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640

Nishino M, Carderella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosinekinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0 *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:w64-71

Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanism other than the T790M, MET and HGF status. *Lung Cancer* 2010 ;68:198-203

Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345

Ramalingam SS, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib versus standart-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA (abstract). Presented at the ESMO Congress; Madrid. Abstract LBA2-PR

Riely GJ, Y HA, EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2221-2226

Onkoloji

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standart chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-psitive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label,randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239

Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327.

2c. ALK-pozitif Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Ali Ayberk BEŞEN¹, Hüseyin MERTSOYLU²

Giriş

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) genindeki yeniden düzenlenmeler tüm küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların %3-5'inde bulunur ve ALK inhibitörleri ile tedaviye yatkınlık yaratır. ALK geni, insülin reseptör tirozin kinaz süper ailesinin bir üyesidir. İlk kez 2007 yılında KHDAK'li hastaların alt grubunda, ALK yeniden düzenlenmesi; kromozom 2p'deki inversiyonun ekinoderm mikrotubul ilişkili protein benzeri 4 (EML4)-ALK füzyonu ile sonuçlanması ile bulunmuştur [1,2]. Yeniden düzenlenme membran reseptör tirozin kinaz aktivitesinde liganddan bağımsız sürekli bir aktivasyona yol açmaktadır [3]. EML4-ALK füzyon onkogeni içeren tümöre sahip olan hastaların bazı ortak özellikleri hiç sigara içmemiş yada az miktarda sigara içmiş olmaları, daha genç yaş ve taşlı yüzük hücreli veya asiner tip adenokarsinom histolojisine sahip olmaları olarak sayılabilir. ALK gen yeniden düzenlenmesinin epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) veya KRAS mutasyonları ile bir arada görülme ihtimali yok denecek kadar azdır [4].

EML4-ALK yeniden düzenlenmesinin saptanması

Cinsiyet, etnisite yaş ve sigara öyküsünden bağımsız olarak tüm evre 4 akciğer adenokarsinomu olan hastalar ALK gen yeniden düzenlenmesi için taranmalıdır. Flörosan in situ hibridizasyon (FISH), immunohistokimyasal yöntem (IHC) ve reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) günümüzde ALK gen yeniden düzenlenmesini ya da oluşan füzyon proteini saptamada kullanılan yöntemlerdir [5]. FISH, ALK-pozitif KHDAK tanısında altın standart yöntemdir ve atipik yeniden düzenlenmeleri de (ALK inhibitörlerine yanıt verirler) saptayabilir. ALK gen amplifikasyonu ise yanıtı predikte etmede yeniden düzenlenme ile aynı öneme sahip değildir [6, 7]. İmmünohistokimyasal testlerden olan Ventana ALK (D5F3) CDx testi ABD'de ALK pozitifliğini saptanmasında uygun yöntem olarak onay almış olup, ALK füzyon proteinini yüksek duyarlılık ve özgünlükte saptayabilmektedir [8].

Tedavi Yaklaşımı

ALK füzyon onkogenini içeren ileri evre KHDAK'li hastalar ALK tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile tedaviye oldukça iyi yanıt verirler. Birince jenerasyon TKİ olan crizotinibin faz 1 çalışmada etkinliğinin gösterilmesi sonrası çok sayıda ilaç geliştirilmiştir.

¹Dr. Öğretim Üyesi, Başkent Üniversitesi, besenay@gmail.com

²Doçent Dr., Başkent Üniversitesi, mertsoylu@hotmail.com

Gastrointestinal yan etkiler: Bulantı, kusma ve diyare crizotinib ve ceritinib tedavisinde sık görülmesine rağmen ceritinibde daha ciddidir. Ceritinib tedavisi alan hastaların yarısında doz değişikliği %9'da ise tedaviyi kesmek gerekmiştir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar tüm ALK TKI'lar ile görülebilir. Transaminaz yüksekliği crizotinib ve ceritinib tedavilerinde daha sık görülür. Karaciğer fonksiyon testleri ilk 8 hafta iki haftada bir takip edilmelidir.

Pnömonitis: Crizotinib ve ceritinib tedavisi verilen hastaların %1-4'de tedavi ilişkili fatal pnömonitis raporlanmıştır. Brigatinibin, bir iki doz sonrası gelişen sıradışı erken pulmoner toksisitesi (solunum semptomlarına buzlu cam manzarası eşlik eder) mevcuttur. Pnömonitis gelişimi tedavinin kesilmesini gerektirir.

Kardiyak yan etkiler: Sinüs bradikardisi crizotinib tedavisi sırasında sıktır. Ancak çoğu hasta asemptomatik olup eş zamanlı beta bloker kullanımından kaçınılmalıdır.

QTc intervalinde uzama crizotinib tedavisi sırasında görülebilir. QTc uzaması gelişirse tedaviye ara verilmelidir. Eğer ciddi uzama olursa ya da aritmi, kalp yetersizliği veya hipotansiyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

Görme bozuklukları: Crizotinibin faz 2 çalışmalarında görme bozuklukları hastaların %60-65'de gözlenmiştir. Sıklıkla karanlıktan aydınlığa geçiş sırasında kamaşma, şimşek çakması gibi yakınmalar olur. Nadiren, fotofobi, görme keskinliğinde azalma, bulanık görme saptanır.

ALK inhibitörlerinin tedavi sıralaması

KHDAK'de ALK yeniden düzenlenmesinin keşfinden bu yana yaklaşık 10 yıllık sürede bir çok ALK hedefli tedaviler geliştirilmiştir. Crizotinib sınıfının ilk üyesi olup standart tedavi olarak yerini aldıktan sonra ikinci ve üçüncü jenerasyon ALK-TKI'lerinin gelişimi tedavi yaklaşımlarını değiştirmiştir. ALK-TKI'lerinin optimal sıralaması halen gelişmekte olan bir süreç olup spesifik direnç mekanizmalarının keşfi ve SSS metastazlarının varlığı gibi değişkenlere bağlı görünmektedir.

Yeni tanı alan ALK-pozitif KHDAK'de iki randomize klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak hem sistemik hem de intrakranyal etkinliğinin crizotinibe göre daha iyi olmasından dolayı alectinib ilk sırada tercih edilebilecek olan ilaçtır. Tedavi progresyona kadar devam edilmelidir. Seçilmiş hasta grubunda oligoprogresif hastalığın lokal tedavi yöntemleri ile kontrolü sağlanabilirse mevcut tedaviye devam edilebilir. Crizotinib altında progresyon gelişen veya crizotinibi tolere edemeyen hastalarda ikinci jenerasyon TKI'den biri (brigatinib, alectinib veya ceritinib) kullanılabilir.

Kaynakça

1. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 1994; 263:1281 - 1284.
2. Cameron L, Solomon B. Treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: recent progress and future directions. Drugs 2015; 75:1059 - 1070.
3. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. Nat Rev Cancer 2013; 13:685-700.
4. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer

- with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:889.
5. Kerr KM, Lopez-Rios F. Precision medicine in NSCLC and pathology: how does ALK fit in the pathway? *Ann Oncol* 2016;27 Suppl 3:iii16-iii24.
 6. Boland JM, Erdogan S, Vasmatazis G, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40:1152.
 7. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol* 2009; 174:661.
 8. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm454476.htm> (Accessed on June 19, 2017).
 9. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cyto-reductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6:3314.
 10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
 11. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
 12. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011;19:679-90.
 13. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett* 2014;351:215-21.
 14. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33.
 15. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1023-8.
 16. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29-39.
 17. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
 18. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase ii study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35:2613-2618.
 19. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Translat Med* 2012;4:120ra17.
 20. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1472-1482
 21. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-886.
 22. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
 23. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2016;22:5527-38.
 24. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase- Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-8
 25. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(m etheno)pyrazolo[4,3-h] [2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014;57:4720-44.
 26. Bauer TM, Shaw AT, Solomon B, et al. Phase I/II study of PF-06463922, an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring specific molecular alterations. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr TPS2620.
 27. Berger LA, Riesenber H, Bokemeyer C, Atanackovic D. CNS metastases in nonsmall-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. *Lung cancer* 2013; 80:242 - 248.

28. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1683 – 1696.
29. Horn L, Reckamp KL, Patel S, et al. Abstract CT151: CNS activity of ensartinib in ALK-positive non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res* 2017; 77:CT151 – CT1151.
30. Shaw AT, Ou S-HI, Felip E, et al. Efficacy and safety of lorlatinib in patients (pts) with ALKp non-small cell lung cancer (NSCLC) with one or more prior ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI): a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl):9006 – 19006.
31. Yoda S, Dardaei L, Singh M, et al. Abstract 3144: prediction of ALK mutations associated with acquired resistance to lorlatinib. *Cancer Res* 2017; 77:3144–13144.

2d. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri'nde İmmunoterapinin Yeri

Ömer DİKER¹

Giriş

Akciğer kanseri, dünyada yıllar boyunca en sık görülen kanser tipiydi. Halen de erkeklerde en sık görülen kanser türü olarak yerini korumaktadır. Her yıl 1,8 milyon yeni vaka beklenmekte ve yıllık 1,59 milyon ölüme neden olmaktadır. Dünyadaki kanser ölümlerinin yaklaşık %20'sinden sorumludur ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (Globocan 2012).

Akciğer kanseri önceki yıllarda tarama programlarına dahil bir tümör olmadığından, hastalar çoğunlukla metastatik evrede tanı almaktaydı. Tarama programlarına ağır sigara içicilerinde yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi çekilmesi girmekle birlikte henüz klinisyenler arasında kullanımı yaygınlaşmamıştır (Ersek & ark. 2016, Eberth & ark. 2018). Metastatik evrede tanı alan hastalarda klasik olarak ortanca sağ kalım süresi 12 ay civarındadır (Gerber & Schiller 2013, Garon & ark. 2015).

Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tedavi, 2011 yılından itibaren klasik seçenek olan kemoterapiden başka sahalara kaymaya başlamıştır. Bu süreçte öncelikle adenokanserlerde, EGFR mutasyonu ve ALK gen rearanjmanı olan alt tiplerde hedefe yönelik tedaviler standart hale gelmiştir (Rosell & ark. 2012, Solomon & ark. 2014). Bu alt tipler tüm akciğer kanserleri içerisinde ~%20'lik bir kısmı oluşturmaktaydı (UpToDate 2018). Hala hatırı sayılır bir hasta grubu kemoterapi tedavisi almaktaydı. Kanser alanında öncelikle malign melanomlarda ön plana çıkan immünoterapi tedavileri, akciğer kanserinde bir devrime neden olmuştur. Bugün immünoterapi devrimi sayesinde klasik sağ kalım süresi olan 12 aydan, ortanca sağ kalımın 30 aya ulaştığı günleri yaşamaktayız (Brahmer & ark. 2017).

İmmunoterapinin etki mekanizmaları

Kanser hücreleri normal hücrelerden birtakım farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar bağışıklık sisteminin, kanser hücrelerini kendinden olmayan olarak tanımlamasını sağlar; ancak bu tanımlama her zaman bu kadar kolay olmamaktadır. Programlı hücre ölüm 1 (PD 1) reseptörü, aktive T hücreler üzerinde bulunur ve T hücre reseptörünün aktivitesini, inhibisyon yönünde düzenleyerek bağışıklık sisteminde bir denge oluşturmaya çalışır. PD 1 reseptörü, programlı hücre ölüm ligandı 1 (PD L1) ve 2 (PD L2) ile etkileşime geçerek fonksiyon gösterir. Malignitelere PD L1 ekspresyonunda artış söz konusudur. İşte bu durum T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Kanser hücreleri kendilerine immüno-suprese bir mikroçevre yaratırlar (Chen & Mellman 2013). Bu şekilde kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışı ve

¹ Uzm. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, omeromrumdiker@gmail.com

sürekliliğinin bir miktar daha düşük olmasıdır. Ayrıca atezolizumablı kombinasyon günümüz şartlarında daha maliyetli bir seçenek gibi gözükmemektedir.

Metastatik yassı hücreli karsinomlar için, aynen adenokarsinomlarda olduğu gibi, PD L1 \geq %50 olan hastalarda tek ajan pembrolizumab en iyi tedavi seçeneği gibi durmaktadır. Henüz elde kafa kafaya karşılaştırmalı bir çalışma olmamakla birlikte pembrolizumab-kemoterapi veya atezolizumab-kemoterapi çok da bu alanda bir alternatif haline gelecek gibi gözükmemektedir. Bu ikiliden burada istisna yaratabilecek olan atezolizumab olabilir. IMpower131 çalışmasında PD L1 düzeyi yüksek olan hastalarda elde edilen 18,7 aylık yanıt sürekliliği hiçbir birinci sıra immunoterapi çalışmasında ulaşılamamış bir süredir.

PD L1 $<$ %50 olan metastatik yassı hücreli karsinomlar için ise aynen adenokanserlerde olduğu gibi NCCN kılavuzunda standart kemoterapiler yanında pembrolizumabın karboplatin-paclitakselle ya da carboplatin-nab paklitaksel ile kombinasyonu KEYNOTE 407 çalışması baz alınarak önerilmektedir. IMpower131 ise GSK analizinde en azından şimdilik fark olmaması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. O nedenle bu hasta grubunda pembrolizumab-karboplatin-paklitaksel günümüzün standartlarını oluşturmaktadır.

İmmunoterapi kombinasyonları açısından incelendiğinde ise yakın gelecekte ek bir getirileri olmayacak gibi gözükmemektedir. Nivolumab-iplimumabın çalışma sonuçları tatmin edici gözükmemektedir. Pembrolizumabın denkleme dahil edileceği immunoterapi kombinasyon çalışmaları bize daha net bilgiler sağlayacaktır.

İmmunoterapi-kemoterapi kombinasyon çalışmalarında dikkat çekici bir yan ise tek başına immunoterapi çalışmalarında görmeye alışkın olduğumuz $>$ 17 ay yanıt sürekliliği gibi sürelerin elde edilememesiydi. Nedenleri açısından düşünüldüğünde ise en akla yatkın sebep, kemoterapinin immunoterapi yanıtlarını sönümlemesi gelmektedir. Bu kombinasyonlar ile yanıt oranları artmakla birlikte, sürekliliğin azalması sağ kalımlardaki dramatik değişimlere engel gibi gözükmemektedir.

Yanıtları öngörme ve hasta seçimleri açısından bilim dünyasının yürünecek çok fazla yolu olduğu açıktır. Bu alanda özellikle pembrolizumab ve atezolizumabın PD L1 testleri önemli ön görüler sağlamaktadır. Nivolumabın, PD L1 testi ile ilgili hayal kırıklığı denilebilecek öngörüsü tümör mutasyon yükü ile değişmektedir.

Kemoterapi ile elde edilen “ömür uzatma” konseptinden, hastaların en azında bir kısmında “klinik şifa” tanımına geçiş immunoterapi devrimi ile sağlanmıştır. Bu alanda hastaların tamamının şifaya ulaşması temel hedefimiz olmalıdır. İmmunoterapi bunu sağlamak için ilerlenmesi gereken yön gibi gözükmemektedir.

Kaynakça

Apetoh, L. & ark. (2015). “Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure?” *Ann Oncol* **26**(9): 1813-1823. DOI: 10.1093/annonc/mdv209

Borghaei, H. & ark. (2015). “Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.” *N Engl J Med* **373**(17): 1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

Borghaei, H. & ark. (2018). Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with $<$ 1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. 2018 ASCO Annual Meeting, 01-04 June 2018, Chicago, Illinois, USA.

- Brahmer, J. & ark. (2015). "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* **373**(2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
- Brahmer, J. & ark. (2017). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS \geq 50%. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18; Yokohama, Japan.
- Carbone, D. P. & ark. (2017). "First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* **376**(25): 2415-2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
- Chen, D. S. & I. Mellman (2013). "Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle." *Immunity* **39**(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Eberth, J. M. & ark. (2018). "A national survey of primary care physicians: Perceptions and practices of low-dose CT lung cancer screening." *Prev Med Rep* **11**: 93-99. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.05.013
- Ersek, J. L. & ark. (2016). "Knowledge of, attitudes toward, and use of low-dose computed tomography for lung cancer screening among family physicians." *Cancer* **122**(15): 2324-2331. DOI: 10.1002/cncr.29944
- Fehrenbacher, L. & ark. (2016). "Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial." *Lancet* **387**(10030): 1837-1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
- Font, E. F. & ark. (2017). Three-year follow-up from CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017 Congress, 08-12 Sep 2017, Madrid, Spain.
- Fossella, F. V. & ark. (2000). "Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group." *J Clin Oncol* **18**(12): 2354-2362. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2354
- Gadgeel, S. H. & ark. (2016). Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C. 2016 ASCO Annual Meeting, 03-06 June 2018, Chicago, **Illinois**, USA.
- Gandhi, L. & ark. (2018). "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* **378**(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
- Garon, E. B. & ark. (2015). "Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer." *N Engl J Med* **372**(21): 2018-2028. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824
- Gentzler, R. D. & ark. (2018). 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. 2018 ASCO Annual Meeting, 01-04 June 2018, Chicago, **Illinois**, USA.
- Gerber, D. E. & J. H. Schiller (2013). "Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea." *J Clin Oncol* **31**(8): 1009-1020. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7459
- Gettinger, S. N. & ark. (2016). "Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *J Clin Oncol* **34**(25): 2980-2987. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9929
- Gettinger, S. N. & ark. (2015). "Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *J Clin Oncol* **33**(18): 2004-2012. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708
- Globocan (2012). Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx adresinden 02.09.2018 tarihinde ulaşılmıştır.
- Hanna, N. & ark. (2004). "Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy." *J Clin Oncol* **22**(9): 1589-1597. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.163
- Hellmann, M. D. & ark. (2018). "Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden." *N Engl J Med* **378**(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946
- Hellmann, M. D. & ark. (2017). "Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study." *Lancet Oncol* **18**(1): 31-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6
- Herbst, R. S. & ark. (2016). "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial." *Lancet* **387**(10027): 1540-1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Herbst, R. S. & ark. (2014). "Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients." *Nature* **515**(7528): 563-567. DOI: 10.1038/nature14011
- Horn, L. & ark. (2017). "Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057)." *J Clin Oncol* **35**(35): 3924-3933. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3062

Jotte, R. M. & ark (2018). IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. 2018 ASCO Annual Meeting, 01-04 June 2018, Chicago, Illinois, USA.

Langer, C. J. & ark. (2016). "Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study." *Lancet Oncol* 17(11): 1497-1508. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3

Liu, S. V. & ark. (2017). Atezolizumab (atezo) plus platinum-based chemotherapy (chemo) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Update from a phase Ib study. 2018 ASCO Annual Meeting, 02-06 June 2017, Chicago, Illinois, USA.

Lopes, G. & ark. (2018). Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. 2018 ASCO Annual Meeting, 01-04 June 2018, Chicago, Illinois, USA.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 6.2018 (August 17, 2018) (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf adresinden 12.09.2018'de ulaşılmıştır).

Paz-Ares, L. G. & ark. (2018). Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). 2018 ASCO Annual Meeting, 01-04 June 2018, Chicago, Illinois, USA.

Peters, S. & ark. (2017). "Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH)." *J Clin Oncol* 35(24): 2781-2789. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9476

Ramalingam, S. & ark (2018). Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. AACR Annual Meeting 2018; April 14-18, 2018; Chicago, Illinois, USA.

Reck, M. & ark. (2016). "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774

Rittmeyer, A. & ark. (2017). "Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial." *Lancet* 389(10066): 255-265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X

Rizvi, N. A. & ark. (2016). "Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *J Clin Oncol* 34(25): 2969-2979. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9861

Rizvi, N. A. & ark. (2015). "Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial." *Lancet Oncol* 16(3): 257-265. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70054-9

Rosell, R. & ark. (2012). "Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." *Lancet Oncol* 13(3): 239-246. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X

Shepherd, F. A. & ark. (2000). "Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy." *J Clin Oncol* 18(10): 2095-2103. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095

Socinski, M. A. (2018). "Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC." *N Engl J Med* 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948

Solomon, B. J. & ark. (2014). "First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer." *N Engl J Med* 371(23): 2167-2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440

Topalian, S. L. & ark. (2012). "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer." *N Engl J Med* 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690

UpToDate (2018). Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. (<https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer> adresinden 10.09.2018 tarihinde ulaşılmıştır)

2e. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Değişen Tedaviler

Melih ŞİMŞEK¹

Giriş

Akciğer kanseri, hem kadınlarda hem erkeklerde, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. (Rebecca, Kimberly & Ahmedin, 2017) Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) yeni tanı konulan tüm akciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. En önemli nedeni sigara kullanımıdır. (Pesch B et al, 2012) KHAK sıklığı, sigaranın bırakılmasına yönelik programlar sonucu sanayileşmiş ülkelerde azalırken, düşük-orta gelir düzeyine sahip ülkelerde ise artmaktadır. (Gazdar, Bunn & Minna, 2017) Son 30 yılda KHAK tedavisinde belirgin bir gelişme sağlanamamıştır. (Byers & Rudin, 2015) KHAK mortalitesi yüksek, agresif bir malignitedir (Jemal & ark., 2011). Erken evrede spesifik semptomlar olmaması ve tarama yöntemlerinin yokluğu, hastalığın erken evrede saptanmasını zorlaştırmaktadır. Tanıda hastaların yaklaşık 1/3'ü sınırlı evre hastalıkla başvurmaktadır. Bu hastalarda medyan genel sağkalım (GS) 15-20 aydır. Kalan hastalara ise yaygın evre hastalıkla tanı konulur ve bu hastalarda palyatif kemoterapi uygulanır. (Siegel et al, 2014) 5 yıllık GS ise ancak %7'nin altındadır. (Karachaliou & ark., 2016)

Mediastinal ve supraklavikular lenf nodu tutulumu olmayan, Evre 1 hastalıkta (T1-2N0M0) lobektomi önerilen tedavi yöntemidir. (Schneider, Saxena & Downey, 2011) Sınırlı evre KHAK'de (SE-KHAK) standart tedavi etoposid + sisplatin (EP) ile uygulanan eşzamanlı kemoradyoterapidir. (Rudin & ark., 2015) Her ne kadar çoğu hasta kemoradyoterapiye hassas olsa da neredeyse tüm olgularda tedaviden sonraki 6-12 ay içinde relaps gelişmektedir. (Hute & ark., 1999) Yaygın evre KHAK (YE-KHAK) ya da relaps durumunda standart ilk seri tedavi 4-6 kür uygulanan EP rejimidir. (Kalemkerian, 2016) (Allen & Jahanzeb, 2008) İlk seri kemoterapiye yanıtı iyi olan hastalarda dahi tedaviye direnç gelişmekte ve bu dirençli tümör hücrelerinin hızlı büyümesi, tanıdan sonraki bir yıl içinde mortaliteyle sonlanmaktadır. (Rudin et al, 2015) Kabul görmüş ikinci seri tedavi olan topotekan ile sonuçlar çok da iyi değildir. GS en iyi bakımla 14 hafta iken, topotekan ile bu süre 26 hafta olmaktadır. (O'Brien & ark., 2006) 1970'li yıllardan bu yana, 40 kadar faz 3 çalışmaya da içeren pek çok klinik çalışma yapılmış olmasına karşın, son birkaç dekada KHAK'de sistemik tedavide belirgin bir değişiklik olmamıştır. Bunun altında yatan en önemli engeller; erken tanı yöntemlerinin bulunmaması, araştırma yapmak için yetersiz olan sınırlı boyut ve büyüklükteki biyopsi materyalleri ve hastalığın hızlı progresyon göstermesi nedeniyle tedaviye direnç mekanizmalarının tam anlaşıl-mamasıdır.

¹Uzm. Dr. Yozgat Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

Son otuz yılda KHAK tedavisinde belirgin değişiklik olmamıştır. Birinci seri tedavide, sisplatin ya da karboplatine eklenen etoposid ya da irinotekan standart rejimler olmuş, herhangi bir ajanla daha iyi yanıt oranları elde edilememiştir. Ne yazık ki standart tedavi sonrası yanıtlar kısa süreli olmakta ve hastaların neredeyse tümünde lokal rekürrens yada uzak metastaz gelişmektedir. Bu noktada devreye giren ikinci seri tedavilerde ise tam bir belirsizlik mevcuttur. KHAK'nin eskiden düşünül­düğü gibi tek bir antite olmadığı, hastalar arasında belirgin heterojenite olduğu artık bilinmektedir. Hastalığı daha iyi anlamak ve kontrol etmek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Spesifik tedavilerden en çok yarar görecektir hasta gruplarının belirlenmesi, yakın gelecekte hastalığın seyrini değiştirecek gibi görünmektedir.

Pek çok yeni tedavi seçeneği tek ajan ya da kombine rejimler olarak araştırılmaktadır. Bu tedavilere örnek olarak TKI, aurora kinaz inhibitörleri, DLL-3 inhibitörleri, PARP inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, PI3K inhibitörleri, FGFR inhibitörleri ve CDK inhibitörleri verilebilir. Bu ajanlarla yapılan faz 1, faz 2 ve faz 3 klinik çalışmaların sonuçları ne yazık ki çelişkilidir ve bu çalışmaların çoğu beklentileri tam olarak karşılayamamıştır. Son yıllarda farklı solid tümörlerin tedavisinde etkinliği gösterilen immunoterapötik ajanların, KHAK'nin tedavisinde de önemli bir rol oynaması sürpriz olmayacaktır. Ancak bu ajanların KHAK tedavisinde yerlerini almaları zaman alacak gibi görünmektedir.

Yine son yıllarda gündemde olan yeni nesil sekanslama ve likit biyopsi gibi güncel tekniklerin klinik uygulamada daha yaygın kullanılması ile diğer tümörlerde olduğu gibi KHAK'de de yeni hedefler tespit edilebilecek ve bu hedeflere yönelik yeni ajanlar geliştirilebilecektir. Geleceğin KHAK tanılı hastalar için umut dolu olması ve bu hastaların GS'de artış beklenmektedir.

Kaynakça

- Allen J & Jahanzeb M. (2008) Extensive-stage small-cell lung cancer: evolution of systemic therapy and future directions. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 262-270. Doi: 10.3816/CLC.2008.n.041.
- Allen JW et al. (2014) Southwest Oncology Group S0802: a randomized, phase II trial of weekly topotecan with and without ziv-aflibercept in patients with platinum-treated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 32:2463-2470. Doi: 10.1200/JCO.2013.51.4109.
- Antonia SJ et al. (2016) Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase1/2 trail. *Lancet Oncol.*17: 883-95. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
- Arcaro A. (2015) Targeted therapies for small cell lung cancer: Where do we stand? *Crit Rev Oncol Hematol.* 95:154-64. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.03.001.
- Belani CP et al. (2016) Vismodegib or cixutumumab in combination with standard chemotherapy for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1508). *Cancer.* 122(15):2371-8. Doi: 10.1002/cncr.30062.
- Blank C & Mackensen A. (2007) Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother.* 56:739-745. Doi: 10.1007/s00262-006-0272-1.
- Byers LA et al. (2012) Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov.* 2:798-811. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0112.
- Byers LA & Rudin CM. (2015) Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 121: 664-672. Doi: 10.1002/cncr.29098.

- Cardnell RJ et al. (2013) Proteomic markers of DNA repair and PI3K pathway activation predict response to the PARP inhibitor BMN 673 in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 19:6322-6328. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1975.
- Carter L et al. (2002) PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol.* 32:634-643. Doi: 10.1002/1521-4141(200203)32:3<634::AID-IM-MU634>3.0.CO;2-9.
- Chapman G et al. (2011) Notch inhibition by the ligand DELTA-LIKE 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostaldysostosis. *Hum Mol Genet.* 20:905-16. Doi: 10.1093/hmg/ddq529.
- Chen DS & Mellman I. (2013) Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity.* 39: 1-10. Doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Christensen CL et al. (2014) Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. *Cancer Cell.* 26:909-22. Doi: 10.1016/j.ccell.2014.10.019.
- de Marinis F et al. (2013) A phase II study of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in pretreated patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 8:1091-4. Doi: 10.1097/JTO.0b013e-318293d88c.
- Espinoza I & Miele L. (2013) Notch inhibitors for cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 139:95-110. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.02.003.
- Ettinger DS et al. (2016) NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 14: 255-64.
- Garassino MC et al. (2011) Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: A multi-institutional retrospective analysis. *Lung Cancer.* 72: 378-83. Doi: 10.1016/j.lungcan.2010.09.009.
- Gardner EE et al. (2017) Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis. *Cancer Cell.* 31: 286-299. Doi: 10.1016/j.ccell.2017.01.006.
- Gazdar AF, Bunn PA & Minna JD. (2017) Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer.* 17:765. Doi: 10.1038/nrc.2017.106.
- Geffers I et al. (2007) Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo. *J Cell Biol.* 178:465-76. Doi: 10.1083/jcb.200702009.
- Hellmann MD et al. (2018) Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *33(5):843-852.* Doi: 0.1016/j.ccell.2018.03.018.
- Hute JP et al. (1999) Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol.* 17(6):1794-1801. Doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1794.
- Ishii H et al. (2015) Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 10:426-430. Doi: 10.1097/JTO.0000000000000414.
- Jemal et al. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69-90. Doi: 10.3322/caac.20107.
- Kalemkerian GP. (2016) NCCN clinical practice guidelines in oncology small cell lung cancer 1. Fort Washington, National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- Karachaliou N et al. (2016) Cellular and molecular biology of small cell lung cancer: an overview. *Transl Lung Cancer Res.* 5:2-15 Doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.02.
- Keir ME et al. (2008) AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 26: 677-704. Doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- Koinis F et al. (2017) Second-line pazopanib in patients with relapsed and refractory small-cell lung cancer: A multicentre phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *Br J Cancer.* 117:8-14. Doi: 10.1038/bjc.2017.137.
- Kolev VN et al. (2015) PI3K/mTOR dual inhibitor VS-5584 preferentially targets cancer stem cells. *Cancer Res.* 75(2): 446-55. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1223.
- Koyama K et al. (2008) Reciprocal CD4+ T-cell balance of effector CD62Llow CD4+ and CD62LhighCD25+ CD4+ regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res.* 14:6770-779. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1156.
- Kunnimalaiyaan M & Chen H. (2007) Tumor suppressor role of Notch-1 signaling in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 12:535-42. Doi: 10.1634/theoncologist.12-5-535.
- Lai CH et al. (2014) HSP-90 inhibitor ganetespib is synergistic with doxorubicin in small cell lung cancer. *Oncogene.* 33:4867-76. Doi: 10.1038/onc.2013.439.
- Meert AP et al. (2001) Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer.* 1:5.

- Melichar B et al. (2015) Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro- esophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol.* 16:395-405. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)70051-3.
- Miller JF & Sadelain M. (2015) The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 27: 439-49. Doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.007.
- Noguchi M et al. (1990) Heterogenous amplification of myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer.* 66:2053-8.
- O'Brien ME et al. (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 24:5441-7. Doi: 10.1200/JCO.2006.06.5821.
- Owonikoko TK et al. (2014) Poly (ADP) ribose polymerase enzyme inhibitor, veliparib, potentiates chemotherapy and radiation in vitro and in vivo in small cell lung cancer. *Cancer Med.* 3:1579-1594. Doi: 10.1002/cam4.317.
- Owonikoko TK et al. (2015) A phase 1 safety study of veliparib combined with cisplatin and etoposide in extensive stage small cell lung cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2511). *Lung Cancer.* 89:66-70. Doi: 10.1016/j.lungcan.2015.04.015.
- Park KS et al. (2011) A crucial requirement for Hedgehog signaling in small cell lung cancer. *Nat Med.* 17:1504-8. Doi: 10.1038/nm.2473.
- Peifer M et al. (2012) Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 44:1104-1110. Doi: 10.1038/ng.2396.
- Pesch B et al. (2012) Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 131: 1210-1219.
- Pietanza MC et al. (2015) Safety, activity, and response durability assessment of single agent rovalpituzumabsirinone, a delta-like protein3 (DLL3)-targeted antibody drug conjugate (ADC), in small cell lung cancer (SCLC). *European Cancer Congress, Vienna, Austria, abstract LBA 7.*
- Pietanza et al. (2018) Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 36(23):2386-2394. Doi: 10.1200/JCO.2018.77.7672.
- Ready NE et al. (2011) Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study. *J Clin Oncol.* 29:4436-41. Doi: 10.1200/JCO.2011.35.6923.
- Ready NE et al. (2015) Chemotherapy With or Without Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive- Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double- Blind, Placebo Controlled Phase II Study-CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol.* 33:1660-1665. Doi: 10.1200/JCO.2014.57.31 05.
- Rebecca LS, Kimberly DM & Ahmedin JD. (2017) Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 67(1):7-30.
- Reck M et al. (2013) Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol.* 24:75-83. Doi: 10.1093/annonc/mds213
- Riely GJ & Yu HA. (2015) EGFR: The Paradigm of an Oncogene- Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 21:2221-2226. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3154.
- Rudin CM et al. (2015) Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol.* 33:4106-4111. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918.
- Santarpia M et al. (2016) Targeted drugs in small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 5:51-70. Doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.12.
- Sarvesvaran J et al. (1999) Is small cell lung cancer the perfect target for anti-telomerase treatment? *Carcinogenesis.* 20:1649-1651.
- Schultheis AM et al. (2014) Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer. *Mod Pathol.* 27:214-221. Doi: 10.1038/modpathol.2013.141.
- Schneider BJ, Saxena A & Downey RJ. (2011) Surgery for early stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 9:1132-1139.
- Semenova EA, Nagel R & Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev.* 29:1447-1462. Doi: 10.1101/gad.263145.115.
- Seute T et al. (2004) Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.* 100:801-806. DOI: 10.1002/cncr.20043.
- Sgambato A et al. (2013) Medical treatment of small cell lung cancer: state of the art and new development. *Expert Opin Pharmacother.* 14(15):2019-2031. Doi: 10.1517/14656566.2013.823401.

- Sharma N et al. (2014) Phase II trial of sorafenib in conjunction with chemotherapy and as maintenance therapy in extensive-stage small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 32:362-368. Doi: 10.1007/s10637-013-0061-6.
- Sharma P & Allison JP. (2015) The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 348:56-61. Doi:10.1126/science.aaa8172.
- Shibata T et al. (2009) Oncogenic mutation of PIK3CA in small cell lung carcinoma: a potential therapeutic target pathway for chemotherapy-resistant lung cancer. *Cancer Lett*. 283:203-211. Doi: 10.1016/j.canlet.2009.03.038.
- Siegel R et al. (2014) Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 65:9-29. Doi: 10.3322/caac.21208.
- Snyder A et al. (2014) Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 371:2189-2199. Doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
- Socinski MA et al. (2017) Phase 1/2 Study of the CD56-Targeting Antibody-Drug Conjugate Lorvotuzumab Mertansine (IMGN901) in Combination With Carboplatin/Etoposide in Small-Cell Lung Cancer Patients With Extensive-Stage Disease. *Clin Lung Cancer*. 18:68-76.e2. Doi: 10.1016/j.clcc.2016.09.002.
- Spigel DR et al. (2011) Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol*. 29:2215-2222. Doi: 10.1200/JCO.2010.29.3423.
- Tamborini E et al. (2004) Detection of overexpressed and phosphorylated wild-type kit receptor in surgical specimens of small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 10:8214-8219. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1013.
- Tiseo M et al. (2015) Italian multicenter phase III randomized study of cisplatin-etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive stage small cell lung cancer: treatment rationale and protocol design of the GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial. *Clin Lung Cancer*. 16:67-70. Doi: 10.1016/j.clcc.2014.09.001.
- Umemura S et al. (2014) Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol*. 9:1324-1331. Doi: 10.1097/JTO.0000000000000250.
- Yasutomo K. (2002) The cellular and molecular mechanism of CD4/CD8 lineage commitment. *J Med Invest*. 49: 1-6.
- Zhao H et al. (2018) Comparison and discussion of the treatment guidelines for small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 9(7):769-774. Doi: 10.1111/1759-7714.12765.
- Zhou NN et al. (2018) The Efficacy and Toxicity of Lobaplatin-contained Chemotherapy in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *J Cancer*. 9(13):2232-2236. Doi: 10.7150/jca.24557.

Bölüm 3

BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ

Ferit ASLAN¹

Giriş

Baş-boyun kanserleri, dudak, ağız, farenks (orofarenks, nazofarenks, hipofarenks), larenks, nazal kavite ve paranasal sinüs kanserlerinden oluşur. Skuamöz hücreli karsinom (SCC) en sık görülen histolojik varyant olup, tüm baş boyun kanserlerinin %85-90 nını oluşturur. Etiyolojik faktörlere bakıldığında en sık olarak, sigara, alkol, Ebstein Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) etkindir.

Baş-boyun kanserleri genelde erken evre (evre 1-2, düşük tümör yüklü evre 3), lokal ileri (evre 3,4a, 4b) ve metastatik (evre 4c) olarak gruplandırılır. Erken evrelerde cerrahi ve radyoterapi (RT), lokal ileri evrede kemoterapinin de dahil olduğu multimodaliter yaklaşımlar, metastatik evrede ise kemoterapinin başı çektiği palyatif yaklaşımlar mevcuttur.

Bu derleme hazırlanırken baş ve boyun kanserleri NCCN 2/2018 klavuzu, ASCO CEP 2018, ESMO klavuzları ve güncel Pubmed yayınları yoğunlukla kullanıldı. Amacım özellikle baş-boyun kanserlerinde standart yaklaşımların yanısıra güncel olan yaklaşımları birarada sunmaktır. Derlemede tedavi yaklaşımlarına yoğunlukla yer verilmiştir.

İnsidans ve risk faktörleri

Türkiye 2014 yılı kanser istatistiklerine bakıldığında erkeklerde ağız ve farenks kanserleri 5.6/100 bin, larinks kanserleri 6.2/100 bin sıklıkta görülürken, buna karşın kadınlarda ağız ve farenks kanserleri 2.1/100 bin, larinks 0.5/100 bin sıklığında saptanmıştır. (Gültekin ve ark 2014)

Amerikada 2018 yılı içinde 64.690 yeni tanı ağız boşluğu, farenks ve larinks kanseri vakası olacağı tahmin edilmektedir. Bu yeni çıkacak olan tüm kanserlerin %3.7 sini oluşturmaktadır. Aynı dönemde 13.740 vakanın ölmesi tahmin edilmektedir. (Siegel RL ve ark, 2018)

Hastane kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirildiği 9950 baş-boyun kanserli hastanın 12 yıl boyunca değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %89 unun sigara, %59 ununda doğrudan alkol alan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. (Dhull AK ve ark, 2018)

Malnütrisyonu olan ve ağız bakımı kötü olan hastalarda prekanseröz lezyonlar artmış oranda görülür.

¹ Uzman Doktor, Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, feritferhat21@gmail.com

Kaynakça

- Adelstein D, Li Y, Adams G, et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92-98.
- Airoldi M, Pedani F, Succo G, et al: Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):541-547.
- Agulnik M, Cohen E, Cohen R, et al: Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and /or cerbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3978-3984
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PF, KK, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1310-1317
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al: Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):2940-2950
- ASCO-CEP medical oncology self educational program, sixth edition, 2018
- Baujart B, Audry H, Bourhis J, et al: Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):47-56.
- Baumli J, Seiwert TY, Pfister DG, et al: Pembrolizumab for Platinum and Cetuximab Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2017 May 10;35(14):1542-1549.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1945-1952.
- Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al: Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):645-655.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-578.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006 Sep 2;368(9538):843-854
- Chaturvedi A, Engels E, Pfeiffer R, et al: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-4301
- Chen L, Hu C, Chen X, et al: Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):163-171
- Cooper J, Pajak T, Forastiere A, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1937-1944
- Cooper J, Zhang Q, Pajak T, et al: Long-term follow-up of the RTOG 9501/Intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1;84(5):1198-1205
- De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al: Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3556-3562.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al: Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jan 1;55(1):93-9
- Dhull AK, Atri R, Dhankhar R, et al: Major Risk Factors in Head and Neck Cancer: A Retrospective Analysis of 12-Year Experiences. *World J Oncol.* 2018 Jun;9(3):80-84. doi: 10.14740/wjon1104w. Epub 2018 Jun 26.
- Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al: The prognostic role of sex, race and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer.* 2017 May 1;123(9):1566-1575. PMID: 28241096.
- Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, et al: Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856-1867. PMID: 27718784
- Forastiere A, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2091-2098

Forastiere A, ZHANG Q, Weber R, et al: Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):845–852.

Fu K, Pajak T, Trotti A, et al: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Aug 1;48(1):7–16.

Gedlicka C, Schull B, Formanek M, et al: Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs.* 2002 Jun;13(5):491–495.

Gilbert J, Li Y, Pinto H, et al: Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck.* 2006 Mar;28(3):197–204.

Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al: Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised controlled open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):221–232.

Gültekin, Murat, and Güledal Boztaş. "Türkiye kanser istatistikleri." Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 43 (2014).

Head and Neck Cancers Guidelines, Version 2/2018 . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Huncharek M, Kupelnick B: Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol.* 2002 Jun;25(3):219–223

Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al: Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 1;26(34):5518–5523.

Jones A, Phillips D, Cook J, et al: A randomised phase II trial of epirubicin and 5-fluorouracil versus cisplatin in the palliation of advanced and recurrent malignant tumour of the salivary glands. *Br J Cancer.* 1993 Jan;67(1):112–114.

Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al: Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck.* 2005 May;27(5):406–414.

Laurie S, Licitra L: Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 10;24(17):2673–2678.

Lefebvre J, Chevalier D, Lubinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst.* 1996 Jul 3;88(13):890–89

Locati L, Quattrone P, Bossi P, et al: A complete remission with androgen-deprivation therapy in a recurrent androgen receptor-expressing adenocarcinoma of the parotid gland. *Ann Oncol.* 2003 Aug;14(8):1327–1328

Lorch J, Golubeva O, Haddad R, et al: Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):153–159.

Ma J, Liu Y, Yang X et al. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 67-78 19-11-67.

Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al: Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3858–3866.

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):127–136.

Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1515–1522

Pignon J, LeMaitre A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4–14

Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cispla-

tin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Apr 1;101(7):498–506.

R I Haddad M Posner R Hitt E E W Cohen J Schulten J -L Lefebvre J B Vermorken; Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions; *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 5, 1 May 2018, Pages 1130–1140

Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al: Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1300–1308.

Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al: Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck(KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial.*Lancet Oncol.*2016 Jul;17(7):956–965.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4.

Spaulding M, Fischer S, Wolf G: Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994 Aug;12(8):1592–159

Spencer S, Harris J, Wheeler R, et al:RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1299–1304.

Spiro R: Management of malignant tumors of the salivary glands. *Oncology (Willison Park)* 12:671–680;discussion 683, 1998.Vanita Noronha, Amit Joshi, Vijay Maruti Patil et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial; *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1064-1072. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457. Epub 2017 Dec 8.

Vermorken J,Psyrrri A,Mesia R,etal: Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol.* 2014 Apr;25(4):801–807. PMID: 24577117.

Vermorken J, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl JMed.* 2007 Oct25;357(17):1695–1704

Zhang L, Huang Y, Hong S, et al: Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.*2016 Oct 15;388(10054):1883–1892

Bölüm 4

TİROİD KANSERLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ferit ASLAN¹

Giriş

Türkiye 2015 kanser istatistiklerine bakıldığında tiroid kanserleri insidansı, erkeklerde 6/100 bin, kadınlarda 21/100 bin oranında tespit edilmiştir. (Türkiye kanser istatistikleri, 2015) . Globocan 2018 beklenmekte olan kanser sıklığına bakıldığında, Türkiye için erkeklerde 5.2 /100 bin, kadınlarda 22.4/100 bin olarak belirtilmiştir. Mortalite oranlarına 2018 için bakıldığında erkeklerde 0.42/100 bin, kadınlarda 0.82/100 bin oranında belirtilmiştir. (Globocan,2018)

Bu derleme hazırlanırken tiroid kanserleri NCCN versiyon mayıs 1/2018, ASCO CEP (medical oncology self education program) 2018, ESMO 2017 güncellemeleri birlikte güncel Pubmed yayınları kullanılmıştır. Burdaki amacım tiroid kanserleri için genel özelliklerine değindikten sonra,özellikle güncel tedavi seçeneklerini derli toplu sunmaktır.

Etiyoloji

En iyi bilinen risk faktörü radyasyan maruziyetidir. On yaşın altında olabilecek radyasyon maruziyeti tiroid kanserleri gelişim riski açısından oldukça önemlidir. Atom bombası, nükleer reaktör patlamaları (Çernobil kazası), genç erişkin ve çocuk yaşta bazı kanserler (Hodgkin lenfoma,wilms tümörü veya nöroblastom) için görülebilecek radyoterapi riski arttıran en önemli durumlardır. Papiller karsinom lokal invazyon ve lenf nodu yayılımı yapmaya eğilimli, radyasyonla en sık ilişkilendirilen tiroid malignitesidir.

Tiroid kanserlerinin %5 i familial sendromlarla ilişkilidir. Gardner sendromu, familial adenomatöz polipozis, cowden sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 2A, familial medüller tiroid karsinomu, carney kompleksi başlıca familial sendromlardır.

Klinik prezentasyon

Sporadik tiroid kanserleri genellikle soliter nodülle prezente olur. Familial papiller tiroid kanserleri genellikle multifokal, bilateral, rekürrens olmaya,lokal bölgesel ve metastataz yapmaya daha yatkındırlar. Papiller tiroid kanser ve varyantları lokal ve bölgesel nükse daha yatkinken, foliküler ve hurtle hücreli varyantlar özellikle akciğer ve kemiğe olmak üzere uzak metastaz yapmaya daha fazla eğilimlidirler.

¹Uzman Doktor, Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, feritferhat21@gmail.com

Yaygın görülen yan etkiler diyare,döküntü, bulantı,hipertansiyon ve baş ağrısıdır. QT uzaması, torsades de pointes ve ani ölüm bu ilaç için önemli bildirilen uyarılardır (Wells SJ ve ark 2012)

Kabozantinib,MET,VEGFR 2 ve RET üzerinde oral etkili bir tirozin kinazdır. Plasebo kontrolü faz 3, uluslararası katılımlı 330 hastanın katıldığı 2 ye 1 randomize edilmiş olan çalışmada,kabozantinib 11.2 aya karşılık plaseboda 4 ay olan progresyonsuz sağkalım avantajı ($p < 0.001$) sağlamıştır. Yanıt oranı kabozantinib kolunda %28, plasebo kolunda %0 olarak saptandı.Yaygın yan etkiler, diyare, palmo-plantar eritrodizestezi,iştahsızlık,halsizlik görülür.Dikkat edilmesi gereken önemli yan etkileri %3 oranında gastrointestinal perforasyon %1 oranında fistül oluşumudur. Doz redüksiyonu hastaların %79 unda yapıldı. (Elisei R ve ark 2013)

Kaynakça

- Bible K, Suman V, Molina J, et al: Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):962-672
- Brose M, Nutting C, Jarzab B, et al:Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.*2014 Jul 26;384(9940):319-328
- Cohen EEW, Rosen LS, Vokes EE, et al: Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4708-4713
- Dean D, Hay I: Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma.*Cancer Control.* 2000 May-Jun;7(3):229-239
- Dowlati A, Robertson K, Cooney M, et al:A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res.* 2002 Jun 15;62(12) :3408-3416
- Elisei R, Schlumberger M, Muller S, et al: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013Oct 10;31(29):3639-3646
- GLOBOCAN 2018 IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization
- Kebebew E,Clarck O: Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol.*2000 Oct;1(4) :359-367
- Kim J, Leeper R: Treatment of locally advanced thyroid cancer with combination doxorubicin and radiation.*Cancer.*1987 Nov 15;60(10):2372-2375
- Kimura E, Nikiforova M, Zhu Z, et al: High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1;63(7):1454-1457.
- Larson S, Robbins R: Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol.* 2002 Apr;37(2):169-174
- Mazzaferrri E, Kloos R:Clinical review 128:Current approach to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr;86(4):1447-1463
- Nikiforova M, Lynch R, Biddinger P, et al: RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2318-2326.
- Nikiforov Y:RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2002 Spring;13(1):3-16
- Oertel Y, Oertel J: Diagnosis of malignant epithelial thyroid lesions: fine needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol.* 1998 Dec;2(6):377-400
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al:Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996 Apr;37(4):598-60
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth L, et al: Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory thyroid cancer:*N Engl J Med.* 2015 Feb12;372(7):621-630
- Shah JL, TR, Dharker D, Strong E: Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg.* 1993 Oct;166(4):331-335
- Sosa J, Elisei R, Jarzab B, et al: Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/ carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.*2014 Feb;24(2):232- 240.

Onkoloji

Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al: Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer*. 1994 Aug 15; 74(4):1348–1354

Türkiye Kanser istatistikleri, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf

Xing M, Westra W, Tufano R, et al: BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec; 90(12):6373–6379.

Wells SJ, Robinson B, Gagel R, et al: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10; 30(2):134–141

Bölüm 5

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİ

5a. Erken Evre Mide Kanserlerine Yaklaşım

Polat OLGUN¹

Giriş

Mide kanseri A.B.D 2017 istatistiklerine göre en sık görülen ve ölüme sebep olan kanserler arasında hem erkek hem de kadınlarda ilk on sırada yer almaktadır. Türkiye Birleşik veri tabanı verilerine göre insidans erkeklerde 14.3/100000 ile 5. sırada yer bulurken, kadınlarda 6.5/100000 ile 6.sırada yer almaktadır (Rebecca L & ark. 2017)

Evrelemede; gastroskopi tümörün lokalizasyon bilgisi hakkında ve histolojik tanı elde etme imkanı sağlamakta, endoskopik ultrasonografi ise tümörün yakın çevresi ile olan ilişkisini ve tümörün T evresini daha sağlıklı tayin etme imkanı sağlayarak daha geniş cerrahi rezeksiyonlardan kaçınma imkanı sağlayabilmektedir., Bilgisayarlı tomografi hali hazırda standart olarak kullandığımız görüntüleme yöntemi olup peritoneal diseminasyonu saptamada yetersiz kalabilmektedir. Peritoneal yayılım şüphesi olan hastalar için laparoskopinin biopsi ile doku tanısı ve peritoneal lavaj elde etme anlamında katkısı olabilmektedir. PET-BT ile gastrik kanserlerde %30 hastalıkta FDG tutulum olamayabilir ve bu yüzden standart evreleme yöntemi değildir.

TNM-7 sınıflamasına göre ileri evrelerde (T3-T4 ve N2-N3 hastalarda) 5 yıllık sağkalım sürelerinin %20 altına düştüğü görülmektedir (Daniel Reim & ark. 2013) Erken evre mide kanserlerinde cerrahi R0 rezeksiyona rağmen 5 yıllık sağkalım %60 oranındadır ve hastalık nüksü en önemli problemdir. Bu nedenle sistemik tedavi tercihi konusunda neoadjuvan ve adjuvan tedavi sıralaması ve gereklilikleri tartışmalıdır. Ayrıca sistemik tedaviye radyoterapi eklenip eklenmeyeceği de net olmayan konular arasındadır (T. W. Rice1 & ark .2016). Tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre total gastrektomi veya subtotal gastrektomi tercih edilmektedir. Ayrıca mide operasyonlarında lenf nodu diseksiyonunun şekline ve genişliğine göre d0, d1, d2, d3 diseksiyon olmak üzere dörde ayrılmaktadır. Yapılan bir çalışmada d2 diseksiyonun d1 diseksiyona göre erken evrede daha mortal olabileceği riski ile birlikte uzun dönemde gastrik kanser spesifik sağ kalım süresini artırdığı ve lokal rekürrens için de riski %10 azalttığı görülmüştür (Songun & ark. 2010). Optimal tedavi kararı için doğru evreleme yapılması oldukça önemlidir ve sonrasında seçilecek tedavi sıralaması ve zamanlaması bireyselleştirilerek karar verilmelidir. Özellikle adjuvan ve neoadjuvant tedavi kararları ve seçilecek yöntemleri inceleyen çalışmalar dikkate alınmalıdır.

¹ Uzm Dr Polat Olgun, kurum, e-mail

aya karşılık 30ay olarak saptanmıştır. KT tamamlama oranı %47 VE %52 KRT lehine saptanmış olup postoperatif kemoterapinin ortalama sağkalıma faydası gösterilememiştir (Annemieke Cats &ark.2018).

Sonuç

Sonuç olarak The SWOG 9008/INT0116 çalışmasına göre D1 diseksiyon yapılan T2 ve daha ileri evreli gastrik kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi (5gün fluouracil /leucovorin) sonrası kemoradyoterapi (5 gün FU+45 Gy rt+5gün FU*2) standart tedavi gibi görünmektedir. The CLASSIC çalışması D2 diseksiyon yapılan T2 ve daha ileri evreli gastrik kanserli hastalarda ise adjuvan kemoterapi (8 kür kapesitabin+okzaliplatin) ile standart olmuştur. D2 diseksiyon yapılan hastalarda adjuvan radyoterapi için ARTİST çalışmasının subgrup analizinde nod pozitif hastalarda %30 risk azalması %4 DFS minimal fayda gözlenmesi üzerine ARTİST 2 çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Perioperatif FLOT /AIO çalışması 4FLOT (Dosetaksel okzaliplatin leucovorin 5fluouracil)-cerrahi- 4FLOT ile en yüksek patolojik tam yanıt,ortalama ve progresyonsuz sağkalım elde edilmesiyle klinik T2 ve daha ileri evreli ve klinik lenf nod pozitif olanlarda perioperatif tedavi standart olmuştur .Perioperatif tedavi sonrası radyoterapi için CRİTİCS çalışması 3kür ECC (Epirubisin cisplatin kapesitabin)-cerrahi-KRT(cisplatin20 mgm2 kapesitabin 575mgm2 +45Gy RT) ile kemoradyoterapinin progresyonsuz ve ortalama sağkalım farkı gösterilememiştir. Özefagogastrik bileşke tümörlerinde (adenokarsinom/squamo hücreli karsinom) CROSS çalışması neoadjuvan 4-6 hafta KRT (haftalık carboplatin paklitaksel+41.1Gy) ile patolojik tam yanıt, progresyonsuz ve ortalama sağkalım farkıyla adenokarsinomda da etkili olmasına rağmen squamo hücreli karsinomda yeni standard tedavi seçeneği olmuştur.

Kaynakça

Al-Batran Salah-Eddin1 & ark.(2017) Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO) Ann Oncol. doi: 10.1093/annonc/mdx302.007

Annemieke Cats &ark.(2018) Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial Lancet Oncol. 616-628. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.

Bajetta1 & ark.(2014)Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer E. for the ITACA-S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach Trial) Study Group Ann Oncol. 1373-8. doi: 10.1093/annonc/mdu146

Christoph Schuhmacher &ark.Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954J Clin Oncol 28:5210-5218 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114

Cunningham D& ark. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 355:11-20.

Daniel Reim & ark. (2013) Prognostic Implications of the Seventh Edition of the International Union Against Cancer Classification for Patients With Gastric Cancer: The Western Experience of Patients Treated in a Single-Center European Institution J Clin Oncol. ;31:263-71. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4315Kline, B. R.. *Principles and practice of structural equation modeling* (Second edit). NY: The Guilford Press.

David Cunningham &ark.(2017)Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in ope-

able oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial *Lancet Oncol.* 357-370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8

Derek Alderson & ark.(2017)Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): *Lancet Oncol.* 1249-1260. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30447-3

GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group ve ark. (2010), Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric CancerA Meta-analysis *JAMA.* May 5;303(17):1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534. Review.

Jeeyun Lee & ark.(2012) Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial *J Clin Oncol.* 30:268-73. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953

Joel Shapiro & ark. (2015) CROSS study groupNeoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial *Lancet Oncol.* 1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6

Lei Jiang & ark.(2015) Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Cancer of the Gastric and Gastroesophageal Junction: A Meta-Analysis *J Clin Gastroenterol.*:387-94.doi: 10.1097/MCG.0000000000000212.

Liu & ark.(2008) An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: doi:10.1016/j.ejso. 02.002

Macdonald JS & ark.(2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 345:725–30.

O. Bouche & ark. (2005) Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial *Ann Oncol.* 1488-97
Rebecca L & ark.(2017) *Cancer Statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin.* 7-30. doi: 10.3322/caac.21387.

Se Hoon Park & ark.(2015) Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses *J Clin Oncol.* 33(28):3130-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930

Shinichi Sakuramoto & ark.(2007) ACTS-GC Group Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine *N Engl J Med.* 357:1810-20

Songun & ark. (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 439-49. doi: 10.1016/S1470-2045

Stephen R & ark .(2012)Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol.* 30:2327-33. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.

Sung Hoon Noh & ark (2014) Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial *Lancet Oncol.* 1389-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.

T. W. Rice1 & ark .(2016) Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Investigators1 Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals *Dis Esophagus.* 897–905. doi:10.1111/dote.12533

Zhao SL & Fang FY (2008) role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 317-25. doi: 10.1080/07357900701834686.

5b. Pankreas Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları

Cem MİRİLİ¹

Giriş

En sık görülen pankreas neoplazisi olan Pankreas kanseri en öldürücü kanser tiplerindedir. 2012 GLOBOCAN verilerine göre pankreas kanserinden yılda 331000 kişi ölmekte olup her iki cinsiyet için de kansere bağlı ölümlerin 7. en sık sebebidir. Ayrıca 2012 yılında 338000 kişiye pankreas kanseri tanısı konması nedeniyle de en sık görülen 11. Kanser tipi olduğu tespit edilmiştir (Ferlay & ark, 2013). Yıllar içinde gelişen yeni tedavi teknikleri ve ajanları sayesinde yaşam sürelerinde bir miktar iyileşme sağlanmış olsa da küratif tek tedavi seçeneği halen cerrahi rezeksiyondur ve hastaların ancak %15-20'si bu imkanı kullanabilmektedir (Lewis & ark, 2013). Bununla beraber 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %5 (coğrafi bölgelere göre değişen %2 ile %9 arasında) civarındadır (Hidalgo & ark, 2013). Pankreas kanserinin meme, akciğer, prostat gibi toplumda daha çok görülen malignitelerdeki tedavi gelişmeleri nedeniyle 2030 yılında en sık ölüme yol açan 2. kanser olacağı düşünülmektedir (Rahip & ark, 2014). Genel olarak pankreas kanseri ileri yaş hastalığı olarak bilinir ve ortanca tanı yaşı 71 olmakla beraber %12'si 55 yaş altında gözükmektedir (Siegel & ark, 2013).

Risk Faktörleri

Pankreas kanseri gelişimindeki risk faktörleri hakkındaki bilgiler çok kısıtlıdır. Bilinen ailesel ve ailesel olmayan risk faktörleri Tablo 1 de mevcuttur. Bunların içinden en majör faktörler sigara, obezite ve fiziksel inaktivite, ailesel olmayan kronik pankreatit, pankreatik kistler, herediter pankreas kanseri, germline mutasyonlar (BRCA1-2, Partner and Localizer of the Breast Cancer 2 (*PALB2*) gene ve ataxia-telangiectasia-mutated (*ATM*)) dır (Milena & Irena, 2016, Birnbaum & ark, 2018) .

Tablo 1. Pankreas karsinomu risk faktörleri

Ailesel olmayan faktörler	Ailesel faktörler
Sigara	Ailesel pankreatit (SPINK1/PRSS1)
Ağır alkol kullanımı (>9 bardak/günlük)	Peutz-Jeghers sendromu (LKB1)
Kronik pankreatit	Ailesel atipik multipl mol melanom (CDKN2A)
Diabet	Ailesel meme ve overyan kanser (BRCA2)
Obezite ve Fiziksel inaktivite	Ailesel meme kanseri (PALB2)
Mesleki kimyasal maruziyeti (kuru temizleme, metal fabrikaları)	Ataksi telenjektazi (ATM)

¹ Uzman Dr, Çukurova Üniversitesi Medikal Onkoloji, cemirili@gmail.com

sonuçlar mevcuttur. Örneğin algenpantucel-L in kullanıldığı Faz 2 çalışmada bir yıllık yaşam oranı %86 olarak saptanmıştır (Amanam & Chung, 2018). Bu bilgiler rağmen kanser aşısı hakkında şuan kesin yargıya varmak için çok erkendir.

Sonuç

Pankreas kanseri en ölümcül kanser tiplerindedir. Küratif tek tedavi seçeneği tam rezeksiyon olup hastaların ancak %15-20 si bu imkana sahip olabilmektedir. Bu sebeple pankreas kanserinden şüphelenilen veya tanı alan olgunun multidisipliner olarak ivedikle değerlendirilip tedavi planı hazırlanmalıdır. Ayrıca son yıllarda adjuvan ve neoadjuvan tedavilerdeki gelişmeler hastaların daha uzun yaşam sürelerine sahip olmalarını sağlamaktadır bu yüzden hastanın kliniği el verdikçe daha agresif ve yoğun tedavilerin kullanımı artmaktadır. Metastatik hasta grubunda ise performans durumu iyi olup komorbid durumları izin veren olgularda adjuvan tedaviye benzer şekilde FOLFİRINOX tedavisi standart hale gelmiş olup gemitabin ile nab-paklitaksel kombinasyonu da alternatiftir. Tüm bu gelişmelere rağmen halen yüz güldürücü sonuçlara ulaşamaması nedeniyle birçok değişik hedefe yönelik ve immunoterapi ajanları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Önümüzdeki yıllarda pankreas kanseri genetik yolları ortaya çıkması ve sonuçlanacak çalışmalar ışığında pankreas kanseri hastaları için daha umutlu günler gelecektir.

Kaynakça

- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, & ark. (2014) Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*; 270: 248-60
- Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, & ark. (2017) Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*; 265:185.
- Amanam I, & Chung V. (2018). Targeted Therapies for Pancreatic Cancer. *Cancers*, 10(2), 36
- Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, & ark. (2016) Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg*; 223:52.
- Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, & ark. (2012) A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest. New Drugs*, 30, 1216-1223
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, & ark. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1817-1825.
- Conroy, Thierry, Hammel P, Hebbar M & ark. (2018) Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA. 6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4001)
- Cutsem EV, van de Velde H, Karasek P, & ark. (2004) Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 22, 1430-1438
- Sohal D, McDonough S, Syed A & ark. (2018) SWOG S1505: A randomized phase II study of perioperative mFOLFIRINOX vs. gemcitabine/nab-paclitaxel as therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 4_suppl -, DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.TPS508
- Birnbaum DJ, Bertucci F, Finetti P & ark. (2018) Molecular classification as prognostic factor and guide for treatment decision of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta.* 1869(2):248-255 doi:10.1016/j.bbcan.2018.02.001

Ryan DP, Mamon H. (2018) Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced, unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer <https://www.uptodate.com/contents/initial-chemotherapy-and-radiation-for-nonmetastatic-locally-advanced-unresectable-and-borderline-resectable-exocrine-pancreatic>.

Denost Q, Laurent C, Adam J & ark. (2013) Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB (Oxford)* 15: 716-23

Devita, H (2011): *Cancer of the Pancreas*, Jordan M. Winter (Ed.), principles & practice of oncology (s 2419-2420) United States of America: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins

Diaz LA, Marabelle A, Delord JP & ark. (2017) Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J. Clin. Oncol.*, 35, 3071

DiMugno EP, Malagelada JR, Taylor WF & ark. (1977) A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. *N Engl J Med*; 297:737.

Erez N, Truitt M, Olson, P & ark. (2010) Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- κ B-dependent manner. *Cancer Cell* 17, 135-147

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, & ark. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.f>

Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS & ark. (2015) Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 261:12.

Fujioka S, Misawa T, Okamoto T & ark. (2007) Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 14:539.

Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, & ark. (2018) Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. 2018 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4002)

Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R & ark (2014) Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 111(6):1132-1138 <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>

Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P & ark. (2015). nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 107(2).

Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J & ark. (2013) Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 15: 8-18 [PMID: 25547205 DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.001]

Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ & ark. (2017) HALO 202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/ gemcitabine versus NAB-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1;36(4):359-366. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9564

Hong SM, Vincent A, Kanda M & ark. (2012) Genome-wide somatic copy number alterations in low-grade PanINs and IPMNs from individuals with a family history of pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 18, 4303-4312

Humphris JL, Chang DK, Johns AL, & ark. (2012) The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:1713.

Ilic M, & Ilic I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(44), 9694. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694

Infante JR, Somer BG, Park JO & ark. (2014) A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of

trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur. J. Cancer* 50, 2072–2081

Kalser MH, Ellenberg SS. (1985) Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120:899–903.

Kim HS, Jang J-Y, Han Y & ark. (2017) Survival outcome and prognostic factors of neoadjuvant treatment followed by resection for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Treat Res* 93: 186–94

Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D & ark. (2010) Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: Phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J. Clin. Oncol.* 28, 3617–3622

Korc, M. (2003) Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer. *Mol. Cancer* 2:8 doi. org/10.1186/1476-4598-2-8

Kowalewski A, Szyllberg Ł, Saganek M & ark. (2018). Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 1-5.

Lee JH, Kang CM, Bang SM, & ark. (2015) The role of neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer with isolated venous vascular involvement. *Medicine (Baltimore)* 94: e1233

Leung K & Saif MW (2013) BRCA-associated pancreatic cancer: the evolving management. *JOP: Journal of the pancreas* 14(2):149–151.

Lewis R, Drebin JA, Callery MP, & ark. (2013) A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 15:49-60

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P & ark. (2017) Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multi-centre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389:1011–24.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C & ark. (2010) Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:1073–1081.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H & ark. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200–1210.

Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, & ark. (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310:1473–81.

Porta M, Fabregat X, Malats N, & ark. (2005) Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 7:189.

Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, R & ark. (2014) Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 74: 2913-21

Regine WF, Winter KA, Abrams R & ark. (2011) Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1319–1326.

Reni M, Cereda S, Milella M & ark. (2013) Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial. *Eur. J. Cancer* 49, 3609–3615

Sabater L, Muñoz E, Roselló S & ark. (2018) Borderline resectable pancreatic cancer. challenges and controversies, *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* 68:124-135 doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.006

Schultheis B, Reuter D, Ebert MP & ark. (2017) Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A multicenter, randomized phase IIb study. *Ann. Oncol.* 28, 2429–2435

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. (2013) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11–30.

Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC & ark. (2007) Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EO-RTC trial 40891. *Ann Surg* 246:734–740.

Suker M, Beumer BR, Sadot E & ark. (2016) FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 17:801.

Takahashi S. (2018). How to treat borderline resectable pancreatic cancer: current challenges and future directions. *Japanese journal of clinical oncology*, 48(3), 205-213.

Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, & ark. (2018) Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 105:946.

Onkoloji

Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, & ark. (2006) 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 10:1199-1210

Wolff RA. (2018) Adjuvant or Neoadjuvant Therapy in the Treatment in Pancreatic Malignancies: Where Are We?. *Surgical Clinics of North America*, 98(1), 95-111.

Yarden Y & Schlessinger J. (1987) Epidermal growth factor induces rapid, reversible aggregation of the purified epidermal growth factor receptor. *Biochemistry* 26, 1443-1451

Yip D, Karapetis C, Strickland A & ark. (2006) Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002093.

5c. Kolorektal Kanser Tedavisinde Yenilikler

Kadir ESER

Kolorektal kanser, Türkiye’de hem erkek hem de kadınları etkileyen dördüncü en yaygın görülen kanserdir. Vakaların yaklaşık yüzde 70’i kolon, %30’u rektum kanseridir[1]. Global olarak kolorektal kanser erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü kanserdir, kadınlarda ise ikinci sıradadır.[2].

Lokalize hastalık tedavisi

Cerrahi tedavi: Kolorektal Kanserlerin yaklaşık % 80’i kolon duvarına ve/veya bölgesel lenf bezlerine lokalizedir. Cerrahi, lokalize kolon kanseri için tek tedavi edici modalitedir. İnvazif kanser için cerrahi amaç, tümörün, majör vasküler uzantısının ve etkilenen kolon segmentinin lenfatik drenaj havzasının tamamen çıkarılmasıdır.

Neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi

Neoadjuvan (preoperatif) kemoradyoterapi, lokal ileri rektal kanserde ilk sırada, operasyondan önce yapılan, randomize çalışmalarla desteklenen, yaygın bir yaklaşımdır.

Neoadjuvan kemoradyoterapi, komşu organlara yayılan(T4) lokal ileri kolon kanserinde göz önünde bulundurulabilirken, kolon kanserinde yararını ele alan veriler, izole vaka raporları ve iki küçük olgu serisiyle sınırlıdır(7-11).

Genel görüşe göre, kolon kanserinde potansiyel rezektabl olan hastalar, cerrahiye adaylarsa, kemoradyoterapiden ziyade multivisseral rezeksiyona tabi tutulmalıdır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), lokal olarak rezeke edilemeyen kolon kanseri olan veya medikal inoperabl hastalar için kemoterapi verilmesini önermektedir.

Kolon kanserli hastalarda preoperatif (neoadjuvan) kemoterapinin kullanımı belirsizdir. Bu yaklaşım, hasta alımı 2016 yılında tamamlanan faz III FOxTROT çalışmasında doğrudan incelenecektir ancak sağkalımı değerlendirmek için birkaç yıl daha gerekmektedir.

Adjuvan kemoterapi

Kolon kanserinde postoperatif (adjuvan) kemoterapinin amacı, küratif rezeksiyonu yapılan hastalarda mikrometastazları yok etmek, böylece hastalık rekürrens olasılığını azaltmak ve tedavi başarı oranını arttırmaktır.

Adjuvan kemoterapinin yararları, evre III (nod-pozitif) hastalığı olan hastalarda hastalık nüksü riskinde yaklaşık yüzde 30’luk bir düşüşe ve modern kemoterapi rejimleri ile mortalitede yüzde 22-32’lik bir azalmaya sahip olduğu randomize çalışmalarla açık bir şekilde gösterilmiştir.

Çoğu tedavi, belirli günlerde, belirli bir sırada, intravenöz verilen birkaç kemoterapi ilacının kombinasyonunu içerir. Oksaliplatin içeren kemoterapiler, lenf nodu pozitif kolon kanseri olan hastalarda, özellikle tavsiye edilir, ancak yaşlı hastalarda faydası tartışmalıdır.

devam ettiği sürece ve tedavi tolere edilebildiği sürece tedaviye devam edilebilir. Bununla birlikte, aralıklı tedavi sonuçlarında uzlaşma yoktur ve yanıt veren hastalarda, idame bevacizumab alıp almayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

İrinotekan içeren bir rejim ile aralıklı kemoterapinin yararları/riskleri, bir İtalyan çalışmasında ele alınmıştır. Bu çalışmada, hastalara ilk basamak tedavi olarak FOLFIRI (kısa süreli infüzyonlu FU artı LV ile irinotekan) başlanmış, bir kolda bu rejimin progresyon veya toksisite olana kadar, sürekli olarak, diğer kolda “iki ay tedavi/iki ay aralıklı” aralıklarla uygulanmış, hastalarda benzer (PFS ve genel sağkalım) sonuçlar gösterilmiştir[83]. Aralıklı tedavi grubunda ortalama kemoterapisiz geçen süre üç aydı. Bununla birlikte, sürekli ve aralıklı tedavi grupları arasında tedaviye bağlı toksisitede belirgin farklılık yoktu. İkinci ve üçüncü basamak tedavide “durkalk” yaklaşımı yapılmadı, böylece genel sağkalım için, birinci basamak tedavide elde edilebilecek potansiyel yanlış farklılıklar sonraki tedavilerin benzer olması ile engellenmiş olabildi.

Randomize faz III PRODIGE 9 çalışmasında altı aylık FOLFIRI artı bevacizumab indüksiyonundan sonra progresyona kadar bevacizumab alan ve almayanlara bakılmış ve bevacizumab idame almanın faydası gösterilememiştir[84].

Mikrosatellit-instabil mKRK’de Nivolumab artı ipilimumab Yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) veya DNA mismatch onarım defekti (dMMR) olan mKRK’li hastalarda yapılan önceki çalışmalar, pembrolizumab veya nivolumab gibi anti-programlanmış ölüm-1 (PD-1) monoterapisinden uzun süreli yarar sağladığını göstermiştir. CheckMate-142 çalışmasında, nivolumab artı ipilimumab (farklı bir bağışıklık kontrol noktasını engelleyen) kombinasyonu alan hastalar %55’lik bir yanıt oranına sahipti ve 12 ayda %71’i progresyonsuz kaldı[85]. Çoğu olumsuz olay düşük derecedeydi. Dolaylı karşılaştırmalar, ipilimumab ve nivolumab kombine immünoterapisinin, anti-PD-1 monoterapisine göre daha iyi bir etkinlik sağladığını düşündürmektedir. Büyük ölçüde bu verilere dayanarak, Temmuz 2018’de FDA, daha önce tedavi edilmiş MSI-M ve H veya dMMR mKRK’i olan hastalar için nivolumab artı ipilimumab kombinasyonunu onayladı.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
3. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3501). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/158736/abstract> (Accessed on June 26, 2018).
4. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4:930.
5. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4:938.
6. Chang GJ. Is There Validity in Propensity Score-Matched Estimates of Adjuvant Chemotherapy Effects for Patients With Rectal Cancer? *JAMA Oncol* 2018; 4:921.

7. Yoh T, Yamamichi K, Oishi M, et al. [A case of effective neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced sigmoid colon cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38:1021.
8. Kuga Y, Tanaka T, Arita M, et al. [A case of effective chemotherapy using S-1 and CPT-11 following chemoradiotherapy with UFT and Leucovorin for unresectable advanced sigmoid colon cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37:531.
9. Mizukami H, Yoshizawa Y, Sasaya S, et al. [A case of advanced colon cancer invading the rectum effectively treated with chemoradiation therapy before surgery]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34:953.
10. Cukier M, Smith AJ, Milot L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:677.
11. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:177.
12. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:1152.
13. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1177.
14. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696.
15. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343.
16. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109.
17. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:102.
18. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065.
19. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23:8490.
20. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:200.
21. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644.
22. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1809.
23. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27:1829.
24. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200:845.
25. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1082.
26. Okumura T, Boku N, Hishida T, et al. Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis From Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017; 104:979.
27. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007.
28. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1538.
29. Kim S, Kim H, Hong Y, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy (abstract). Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco, CA, January 16th, 2009.
30. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:444.
31. Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1026.

32. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2011; 202:419.
33. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1802.
34. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 257:1059.
35. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist* 2012; 17:1430.
36. Booth CM, Nanji S, Wei X, Mackillop WJ. Outcomes of Resected Colorectal Cancer Lung Metastases in Routine Clinical Practice: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1057.
37. Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, et al. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:1883.
38. Patel D, Townsend AR, Karapetis C, et al. Is Survival for Patients with Resectable Lung Metastatic Colorectal Cancer Comparable to Those with Resectable Liver Disease? Results from the South Australian Metastatic Colorectal Registry. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3616.
39. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96:1058.
40. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:643.
41. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:254.
42. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:167.
43. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1684.
44. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:1238.
45. Patel NA, Keenan RJ, Medich DS, et al. The presence of colorectal hepatic metastases does not preclude pulmonary metastasectomy. *Am Surg* 2003; 69:1047.
46. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, et al. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2010; 251:902.
47. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* 2012; 36:386.
48. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T, et al. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2017; 103:399.
49. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87.
50. Van Cutsem E, Cuyle P-J, Huijberts S, et al. BEACON CRC study safety lead-in (SLI) in patients with BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and tumor markers (abstract). *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl 4S; abstr 627)
51. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) (abstract). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 3505)
52. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA3503). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/158740/abstract> (Accessed on July 16, 2018).
53. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1616.
54. Petrelli NJ. Plenary program discussion. 43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 4, 2007.
55. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311.
56. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008; 26:183.

57. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 2007; 97:1469.
58. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19:225.
59. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmol HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209.
60. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23:9441.
61. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:djt371.
62. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4562.
63. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5218.
64. Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015; 33:22.
65. Eng C, Maurel J, Scheithauer W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:164s.
66. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24:394.
67. Allegra C, Blanke C, Buyse M, et al. End points in advanced colon cancer clinical trials: a review and proposal. *J Clin Oncol* 2007; 25:3572.
68. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12:38.
69. Voskoboinik M, Bae S, Ananda S, et al. An initial watch and wait approach is a valid strategy for selected patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:2633.
70. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013.
71. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23.
72. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27:1386.
73. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3224.
74. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:642.
75. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385:1843.
76. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1355.
77. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013; 85:328.

78. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1493.
79. Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013; 24:2335.
80. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer* 2018; 101:263.
81. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3505). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/158738/abstract> (Accessed on July 19, 2018).
82. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:477.
83. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011; 22:1236.
84. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018; 36:674.
85. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:773.
86. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3681.
87. Sørbye H, Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* 2003; 21:4466.
88. Ailawadhi S, Sunga A, Rajput A, et al. Chemotherapy-induced carcinoembryonic antigen surge in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2006; 70:49.
89. Strimpakos AS, Cunningham D, Mikropoulos C, et al. The impact of carcinoembryonic antigen flare in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21:1013.
90. García-Saenz JA, Ayllón P, Laig M, et al. Tumor burden monitoring using cell-free tumor DNA could be limited by tumor heterogeneity in advanced breast cancer and should be evaluated together with radiographic imaging. *BMC Cancer* 2017; 17:210.

5d. Hepatoselüler Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Ali OĞUL

Giriş

Hepatoselüler kanser erişkin erkeklerde en sık saptanan beşinci kanser olup erişkin kadınlarda dünya genelinde en sık dokuzuncu kanserdir. ABD’de yıllık insidansı 2010 yılında 100.000’de 6 olup yüksek ölüm oranına sahiptir. Ortalama görülme yaşı 50-60 yaşdır. Sıklığı erkeklerde kadınlara oranla 2,1 ila 5,7 kat arasında daha fazladır (Jemal & ark., 2011). Bu farkın sebebi olarak daha fazla çevresel etken maruziyeti ve androjenintrofik etkisine bağlanmaktadır (Okuda,1992).

Risk faktörleri arasında gösterilen HBV ve HCV hepatoselüler kanserli hastalarda sırasıyla gelişmiş olan toplumlarda %23 ve %20, ve gelişmekte olan toplumlarda ise %60 ve %33 oranında görülmektedir. Bunun yanında diğer risk faktörleri arasında aşırı alkol alımı, otoimmün hepatit, primerbiliyer siroz, androjeniksteroidler, aflatoxin, sigara, hemokromatoz alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, porfiria ve glikojen depo hastalıkları sayılabilir (Parkin, 2006).

HCC tanısını koymak için genellikle birden fazla görüntüleme yöntemi gerekmektedir ve hastaya tüm tedavi seçeneklerinin sunulabilmesi için tümör 2 cm altında yakalanmalıdır. Genellikle erken evrede semptomların yokluğu nedeniyle hastalık ileri evrede saptanmaktadır. Bu bakımdan öncelikle yüksek riskli hastaların saptanmalı ve aktif takibi yapılmalıdır. Yüksek riskli hastaların aktif takibi (kronik HBV enfeksiyonu, siroz, daha önceden saptamış karaciğerde kitlesel lezyon) eğer daha önce saptanmış kitlesel lezyon yoksa 6 aylık aralıklarla Serum AFP düzeyi ile birlikte kontrastlı MR, BT veya çoğu hastada olduğu gibi USG önerilir. Eğer kitlesel lezyon varsa ve görüntüleme benign karakterde ise bu hastalarda lezyon olmayan hastalar gibi takibe alınmalıdır. Saptanan lezyon benign görünümlü değilse ve 1 cm’nin altında ise bu hastalar 3-6 ay aralıklarla ve 2 yıl takip edilmelidir. Bu süreçte lezyon 1 cm’nin üzerine çıkmazsa hasta 6 aylık takibe alınmalı. Lezyon 1 cm’nin üzerine çıkar, yeni lezyon gelişir veya AFP artışı olursa hasta kontrastlı BT veya MR ile değerlendirilerek lezyon LI-RADS’a (Liver Imaging Reporting and Data System) göre kategorize edilmelidir. Lezyon ilk saptandığında 1 cm’nin üzerinde ise hasta direkt olarak BT veya MR ile değerlendirilerek lezyon LI-RADS’a göre kategorize edilmelidir (Marrero & ark., 2018). HCC’nin görüntüleme ile tanısının konması için lezyonun 1 cm’den büyük olması arteriyel fazda karaciğer parankimine göre daha iyi kontrast tutması gerekmektedir. Bu iki kriter yanında ek olarak non-periferik washout görünümü, portal venöz fazda kapsül görünümünde artış veya son 6 ayda boyutta %50’den fazla artış olmalıdır (Tang & ark., 2018). Her ne kadar HCC tanısı görüntüleme yöntemleri ile konabilir de bazı hasta gruplarında ek değerlendirme gerekmektedir. Bu hasta grupları LI-RADS 3(HCC için orta risk), LI-RADS 4 (muh-

Yeterli hepatik rezervi olan medikal olarak iyi durumda hastalarda genellikle GE-MOX tedavi rejimi kullanılmaktadır. GEMOX rejiminin etkinliğinin gösterildiği çalışmada gemsitabin 1000 mg/m² 1. gün ve oksaliptatin 100 mg/m² 2. gün uygulanmış ortalama PFS 6.3 ay ve OS 11.5 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada alkole bağımlı sirozu olmayanlarda yararın daha fazla olduğu görülmüştür (Louafi & ark., 2007).

FOLFOX-4 rejiminin tek ajan doksorubisinle karşılaştırıldığı çalışmada FOLFOX-4 rejiminin ortalama PFS (2.93 aya karşı 1.77 ay) ve OS'de (6.4 aya karşı 4.97 ay) doksorubisine göre daha iyi çıktığı gözlemlendi. FOLFOX-4 rejiminde duysal nöropati belirlenirken yüksekliği (%15'e karşı %0.6) (Qin & ark., 2013).

Cisplatin bazlı kombinasyon rejimleri cisplatin içermeyen kombinasyon rejimlerine göre daha iyi objektif yanıt oranına sahip gözükmemekte olup sağ kalım katkısı net değildir. Cisplatin doksorubicin, mitoksantron ve fluorourasil, epirubicin ve fluorourasil, doksorubicin ve kapesitabin ile kombine şekilde kullanılabilir.

Medikal olarak uygun olmayan hastalarda veya sarılıklı hastalarda fluorourasil analogları veya doksorubicin ve mitoksantron kombinasyonu kullanılabilir ancak yanıt oranları düşüktür.

Kaynaklar

- Abou-Alfa, GK., et al. (2010). Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*; 304:2154
- Abou-Alfa, GK., et al. (2016). Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802. *J Clin Oncol* 34, 2016
- Abou-Alfa, GK., et al. (2018). Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*; 379:54.
- American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68:723
- Bruix, J., et al. (2012). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*; 57:821
- Bruix, J., et al. (2015). Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*; 16:1344
- Bruix, J., et al. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 389:56
- Calderaro, J., et al. (2017). Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*; 67:727
- Cheng, AL., et al. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*; 10:25
- Cheng, X., et al. (2014). Transarterial (chemo)embolization for curative resection of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analyses. *J Cancer Res Clin Oncol*; 140:1159
- Cho, YK., et al. (2008). Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer*; 112:352
- Choi, TK., et al. (1990). Edward CS, Fan ST, et al. Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*; 37:172
- Crocenzi, TS., et al. (2017). Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma. CheckMate 040 study (abstract). *J Clin Oncol* 35, (suppl; abstr 4013)
- Estfan, B., et al. (2013). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol*; 36:319
- El-Khoueiry, AB., et al. (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*
- Forner, A., et al. (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 47:97

- Fraum, T., et al. (2014). Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Other Hepatic Malignancies in Patients at Risk: Diagnostic Performance of the Liver Imaging Reporting and Data System Version
- Hanazaki, K., et al. (2001). Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*; 96:1243
- Hanazaki, K., et al. (2002). Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in diameter of > or = 10 cm. *Hepatogastroenterology*; 49:518
- Jemal, A. et al. (2011). Global cancer statistics.. *CA Cancer J Clin*; 61:69
- Kang, SH., et al. (2012). Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma with different sets of serum AFP and PIVKA-II levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 24:849
- Kaseb, AO., et al. (2011). Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*; 29:3892
- Kaseb, AO., et al. (2011). I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score. *Oncology*; 80:373
- Kim, JE., et al. (2012). Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*; 82:119
- Kudo, M., et al. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 391:1163
- Lau, WY., et al. (1999). Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*; 353:797
- Lei, JY., et al. (2006). Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol*; 125:519
- Lencioni, R., et al. (2012). First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract*; 66:675
- Liu, CL., et al. (2001). Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Clin Oncol*; 19:3725
- Liu, L., et al. (2006). Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*; 66:11851
- Llovet, JM., et al. (1999). Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*; 19:329
- Llovet, JM., et al. (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; 359:378
- Louafi, S., et al. (2007). Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*; 109:1384
- Marrero, JA. et al. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the Okuda, K. (1992). Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary Liver Cancer in Japan*, Tobe T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo. p.3
- Nathan, H., et al. (2009). Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*; 249:799
- Nguyen, T., et al. (2015). Comparison of 5 Immunohistochemical Markers of Hepatocellular Differentiation for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*; 139:1028
- Ono, T., et al. (2001). Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer*; 91:2378
- Paquet, KJ., et al. (1991) Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Surg*; 78:459
- Parker, GA., et al. (1989). Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Ann Surg*; 209:569
- Parkin, DM. (2002). The global health burden of infection-associated cancers in the year .*Int J Cancer*. 2006;118:3030–3044. PMID: 16404738
- Pinter, M., et al. (2009). Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist*; 14:70
- Poon, RT., et al. (2000). Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol*; 18:1094
- Poon, RT., et al. (2001). Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol*; 19:3037
- Qin, S., et al. (2013). Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*; 31:3501

Raoul, J., et al. (2008). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: a subanalysis from the SHARP trial (abstract). *J Clin Oncol*; 26:234s

Rimassa, L., et al. (2018). Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*; 19:682.

Roayaie, S., et al. (2000). Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol*; 7:764

Sasaki, A., et al. (2006). Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*; 32:773

Schmitz, KJ., et al. (2011). AKR1B10 expression is associated with less aggressive hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 168 cases. *Liver Int*; 31:810

Shim, JH., et al. (2012). Is serum alpha-fetoprotein useful for predicting recurrence and mortality specific to hepatocellular carcinoma after hepatectomy? A test based on propensity scores and competing risks analysis. *Ann Surg Oncol*; 19:3687

Sun, H., et al. (2011). FOXM1 expression predicts the prognosis in hepatocellular carcinoma patients after orthotopic liver transplantation combined with the Milan criteria. *Cancer Lett*; 306:214

Takayama, T., et al. (1998). Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*; 28:1241

Tang, A. et al. (2018). Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*; 286:29

Tangkijvanich, P., et al. (2000). Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*; 31:302

Vincenzi, B., et al. (2010). Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*; 15:85

Wang, L., et al. (2006). HepPar1, MOC-31, pCEA, mCEA and CD10 for distinguishing hepatocellular carcinoma vs. metastatic adenocarcinoma in liver fine needle aspirates. *Acta Cytol*; 50:257

Wang, Z., et al. (2018). Adjuvant Transarterial Chemoembolization for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma After Resection: A Randomized Controlled Study. *Clin Cancer Res*; 24:2074

Yau, T., et al. (2014). Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 146:1691

Zhong, JH., et al. (2014). Postoperative therapy options for hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*; 49:649

Zhou, L., et al. (2011). Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade. *Eur J Surg Oncol*; 37:521

Zhou, XD., et al. (2001). Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*; 91:1479

Zhu, AX., et al. (2013). A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res*; 19:6614

Zhu, AX., et al. (2015). Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 16:859

Zhu, AX., et al. (2018) REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 36,(suppl; abstr 4003)

Bölüm 6

GENİTOÜRİNER SİSTEM KANSERLERİ

6a. Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Yenilikler

Burak BİLGİN¹

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir ve aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) verilerine göre en sık 3. kanser ilişkili ölüm nedenidir (Siegel & ark., 2017). ABD'de 2017 yılında yılda yaklaşık olarak 160.000 yeni vaka görülmekle birlikte 26.000 hastanın ise prostat kanseri nedeniyle vefat ettiği bildirilmiştir. Türkiye'de ise 2014 kanser istatistiklerine göre erkekler arasında prostat kanseri en sık görülen ikinci kanserdir (32,9 kişi /100.000 kişide). Yaş dağılımına göre bakıldığında zaman 15 - 24 ve 25 - 49 yaş gruplarında prostat kanseri en sık görülen ilk 10 kanserden biri değil iken 50 - 69 yaş grubunda ise akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kanser olmakla birlikte 70 yaş ve üzeri hasta grubunda ise akciğer kanseri ile benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Otopsi serilerinde ise 80 yaş üzeri erkeklerde % 70 oranında okkult prostat kanseri saptanmıştır. Bu kadar sık görülmekle birlikte hastalığında biyolojik davranışı ve klinik süreci hastalar arasında farklılık göstermektedir ve birçok olguda ise hastalar prostat kanseri dışı diğer nedenlerden kaybedilmektedir.

Prostat kanseri vakalarının büyük çoğunluğu adenokarsinom histolojisinde görülmekle birlikte çok nadir olarak müsinöz, küçük hücreli karsinom veya mezenkimal tümör alt tiplerinde de görülebilmektedir. Gleason sınıflandırması adenokarsinom morfolojisini tanımlayan bir sistemdir ve differansiyasyona göre iyiden kötüye doğru 1 den 5'e kadar numaralandırılır. Gleason skoru ise en sık görülen 2 histolojik alt tipe göre skorlanır. Gleason skoru ile hastalığın agresif seyri korelasyon göstermektedir. Prostat kanseri androjen bağımlı bir tümördür ve hücre çoğalmasın da androjen reseptör sinyalinin önemli bir rolü vardır.

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi prostat kanseri tedavisi başlıca hastalık evresine göre belirlenir. Erken evre prostat kanserinde küratif tedavi daha ön planda iken metastatik ve lokal ileri hastalıkta ise sistemik tedavi yaklaşımları öne çıkmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Ankara Göğ. Hast. Ve Göğ. Cer. EAH., drbbilgin@hotmail.com

Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Sıralaması

KPDK tedavisinde birçok tedavi seçeneği olması nedeniyle ideal tedavi sıralamasının nasıl olması gerektiği uzunca bir süredir düşünülmektedir. Günümüzde kabazitaksel ile dosetakselin karşılaştırılması çalışması (FIRSTANA) dışında bu ajanların kafa kafaya karşılaştırıldığı bir çalışma olmaması nedeniyle bu sorunun cevabı net değildir. Hâlihazırda devam eden birçok çalışma olmakla birlikte bu çalışmaların ilk sonuçlarında kafa karıştırıcı bulgular mevcuttur. Bununla birlikte kılavuzlar metastatik KDPK tedavisine enzalutamid veya abireteron asetat ile başlanıldığı durumlarda progresyon gelişmesi halinde dosetaksel tedavisini önermektedir. Sadece kemik metastatik olgularda ise Radium-223 bir diğer tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte dosetaksel sonrası progresse olan hastalarda ise yukarıda belirtilen tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışma olmaması nedeniyle net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Kılavuzlar bu tedavi seçeneklerinin yanında dosetakselin yeniden uygulanmasını düşük kanıt düzeyiyle önermektedir.

KDPK tedavi seçimini öngörebilecek belirteç arayışları sonucunda ise androjen reseptör varyant 7 (AR-V7) mevcudiyetinin özellikle abireteron asetat ve enzalutamid tedavilerine dirençle ilişkili olabileceği saptanmıştır (Antonarakis & ark., 2014). AR-V7 varlığının taksan tedavisine ise etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Antonarakis & ark., 2015). Ek olarak AR-V7 pozitif olgularda taksan tedavisi abireteron asetat veya enzalutamide göre daha uzun sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (Scher & ark., 2016). Bununla birlikte AR-V7 varyant pozitifliği tüm KDPK olgularının %3'ünde saptanması nedeniyle tedavi kararında yönlendirici değildir ve rutin incelenmesi önerilmemektedir.

Kaynakça

- Akaza, H., S. Hinotsu, M. Usami, et al. (2009). Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 115: 3437-3445.
- Antonarakis, E. S., C. Lu, B. Luber, et al. (2015). "Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *JAMA Oncol* 1(5): 582-591 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
- Antonarakis, E. S., C. Lu, H. Wang, et al. (2014). "AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer." *N Engl J Med* 371(11): 1028-1038 DOI: 10.1056/NEJMoa1315815.
- Beer, T. M., A. J. Armstrong, D. E. Rathkopf, et al. (2014). "Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy." *N Engl J Med* 371(5): 424-433 DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
- Berthold, D. R., G. R. Pond, F. Soban, et al. (2008). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study." *J Clin Oncol* 26(2): 242-245 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
- de Bono, J. S., C. J. Logothetis, A. Molina, et al. (2011). "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer." *N Engl J Med* 364(21): 1995-2005 DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
- de Bono, J. S., S. Oudard, M. Ozguroglu, et al. (2010). "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial." *Lancet* 376(9747): 1147-1154 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Fizazi, K., N. Tran, L. Fein, et al. (2017). "Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* 377(4): 352-360 DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.
- Hamdy, F. C., J. L. Donovan, J. A. Lane, et al. (2016). "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer." *N Engl J Med* 375(15): 1415-1424 DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.

- Hussain, M., K. Fizazi, F. Saad, et al. (2018). "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med* 378(26): 2465-2474 DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
- Hussain, M., C. M. Tangen, D. L. Berry, et al. (2013). "Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer." *N Engl J Med* 368(14): 1314-1325 DOI: 10.1056/NEJMoa1212299.
- Hussain, M., C. M. Tangen, C. Higano, et al. (2006). "Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162)." *J Clin Oncol* 24(24): 3984-3990 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246.
- James, N. D., J. S. de Bono, M. R. Spears, et al. (2017). "Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy." *N Engl J Med* 377(4): 338-351 DOI: 10.1056/NEJMoa1702900.
- James, N. D., M. R. Sydes, N. W. Clarke, et al. (2016). "Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial." *Lancet* 387(10024): 1163-1177 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Kantoff, P. W., C. S. Higano, N. D. Shore, et al. (2010). "Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer." *N Engl J Med* 363(5): 411-422 DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- NCCN (, 2018). "NCCN clinical practice guideline in Oncology; Prostate Cancer 2018. (05/09/2018 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf adresinden ulaşılmıştır)."
- Oudard, S., K. Fizazi, L. Sengelov, et al. (2017). "Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA." *J Clin Oncol* 35(28): 3189-3197 DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1068.
- Parker, C., S. Nilsson, D. Heinrich, et al. (2013). "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer." *N Engl J Med* 369(3): 213-223 DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Ryan, C. J., M. R. Smith, J. S. de Bono, et al. (2013). "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." *N Engl J Med* 368(2): 138-148 DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
- Scher, H. I., K. Fizazi, F. Saad, et al. (2012). "Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy." *N Engl J Med* 367(13): 1187-1197 DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Scher, H. I., D. Lu, N. A. Schreiber, et al. (2016). "Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer." *JAMA Oncol* 2(11): 1441-1449 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1828.
- Siegel, R. L., K. D. Miller and A. Jemal (2017). "Cancer Statistics, 2017." *CA Cancer J Clin* 67(1): 7-30 DOI: 10.3322/caac.21387.
- Smith, M. R., F. Saad, S. Chowdhury, et al. (2018). "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer." *N Engl J Med* 378(15): 1408-1418 DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
- Sweeney, C. J., Y. H. Chen, M. Carducci, et al. (2015). "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* 373(8): 737-746 DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- Sydes, M. R., M. R. Spears, M. D. Mason, et al. (2018). "Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol." *Ann Oncol* 29(5): 1235-1248 DOI: 10.1093/annonc/mdy072.
- Tannock, I. F., R. de Wit, W. R. Berry, et al. (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *N Engl J Med* 351(15): 1502-1512 DOI: 10.1056/NEJMoa040720.

6b. Renal Hücreli Karsinom

Tolga KÖŞECİ

Renal hücreli karsinom dünyada erkeklerde altıncı sırada, bayanlarda ise onuncu sırada gözlenmektedir Renal hücreli karsinom(RHK) tüm yeni kanserlerin yaklaşık olarak %3.4 ünü oluşturmakla beraber ortalama görülme yaşı 64 dür. Böbreğin en sık olarak gözlenen malign tümörü RHK olup, en sık olarak karşılaştığımız histolojik alt tipi ise clear cell karsinomdur (Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R et al 2006, Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al 2016.). Diğer nadir olarak gözlenen histolojik alt tipler ise papiller, sarkomatoid, kromofob tümörleridir. RHK gelişimi için çeşitli risk faktörleri bilinmekte olup bunlar tablo-1 de belirtilmiştir

Tablo 1. Renal hücreli karsinom gelişimi için risk faktörleri

Sigara
Hipertansiyon
Obezite
Kazanılmış kistik hastalık(diyalize giren hastalarda)
Von hippel lindau hastalığı
Sitotoksik kemoterapi
Böbrek taşları
Uzun süreli analjezik kullanımı (fenasetin gibi)

RHK 'nin en sık olarak görülen alt tipi clear cell carcinoma olup gelişiminde von hippel lindau (VHL) genindeki mutasyon önemli rol oynar. VHL geni 3. Kromozomda yerleşim göstermektedir ve RHK olan hastaların yaklaşık olarak %52 sinde mutasyona bağlı olarak inaktif olmaktadır. Normalde VHL geni hipoksi-idüklediği faktör(-HIF) yıkımında rol almaktadır. RHK hastalarda VHL geninde mutasyon saptandığı zaman HIF faktörü düzeyinde artış meydana geliyor ve tümör hücrelerinin büyümesinde, canlı kalmasında damarlanmasında artışı sağlayan genlerin yapımı uyarılıyor. Bu genlerden biride vasküler endotelial büyüme faktörü geni olup, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını arttırarak RHK gelişimine önemli bir katkı sağlıyor (Kaelin WG Jr ,2008).

KLİNİK:

RHK tanısı alan hastalar çeşitli semptomlarla başvurbilmekle birlikte bazende incidental olarak saptanabilirler. En sık başvuru semptomları hematüri, karında kit- le, ağrı ve kilo kaybıdır (Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD et al 1971. Hematüri özellikle tümör topalyıcı sistemi invaze ettiği zaman gözlenmektedir. Ağrı ise daha

almıştı. Hastalara axitinib 10mg/gün, orafenib ise 800mg/gün dozunda uygulandı ve axitinib alan hastalara PFS 8,3 ay saptanırken sorafenib kolunda 5.6 ay olarak saptandı ve istatksel olarak anlamlı bulundu. Bu çalışmada OS axitinib kolunda daha uzun olsada istatksel olarak anlamlı saptanmadı (Escudier B,Michaelson MD, MotzerRJ,et al 2014)

Everolimus; mTOR inhibitörü olup metastatik RHK tedavisinde ikincibasamakta kullanılabilen bir ajandır. RECORD çalışması bir faz III çalışma olup daha ncesinde sunitinib yada sorafenib alan hastalarda everolimusun etkinliği araştırıldı Bu çalışmada everolimus ile plasebo karşılaştırıldı ve everolimus alan hastalarda PFS üstnlüğü elde edilirken OS katkısı yapmadı gösterildi (Motzer RJ,EscudierB,OudardS,et al 2008).

Sonuç olarak metastatik RHK nedeni ile takip edilen ve daha öncesinde en az bir sistemik tedavi alan hastalarda ikinci basamakta artık öncelikli tercih nivolumab ve kabozantinib lehine kullanılmaktadır. Çünkü yapılan faz çalışmalarında mevcut ilaçların everolimusa üstün geldiği gösterilmiştir.

Kaynaklar

- Bjoern J, Lyngaa R, Andersen R, Rosenkrantz LH, Hadrup SR, Donia M, et al. Influence of ipilimumab on expanded tumour derived T cells from patients with metastatic melanoma. *Oncotarget* 2017;8:27062-74
- Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Fut Oncol* 2015;11:1307-26
- Chisholm GD, Roy RR The systemic effects of malignant renal tumours *Br J Urol.* 1971;43(6):687.
- Choueiri TK ,Escudier B, Powles T,et al.Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma.*N Engl J Med* 2015; 373:1814-23
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7
- Escudier B,MichaelsonMD,MotzerRJ,etal.Axitinibversus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: sub analyses by prior therapy from a randomized phaseIII trial.*Br J Cancer*2014;110: 2821-8.
- Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014; 32:1412.
- Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, Conrad P, Schwartz BE, Chen CR, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:343-9
- Gold PJ, Fefer A, Thompson JA Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14(4):216
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271
- Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, Rosbrook B, Chen C, Kim S, Vogelzang NJ. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1287-94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0. Epub 2013 Oct 25
- Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 865-73
- Lee JL, Kim MK, Park I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26:2300
- Liakou CI, Kamat A, Tang DN, Chen H, Sun J, Troncso P, et al. CTLA-4 blockade increases IFN-gamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:14987-92.
- Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of

the adults. *Eur Urol* 2006;49:798–805

Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70:93–105

Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124).

Motzer R, Hutson T, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 8369: 722–731

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90

Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open label, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.

Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289–96.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases *Cancer.* 1971;28(5):1165

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061–8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25.

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, Chang YH, Escudier B, Donskov F, Magheli A, Carteni G, Laguerre B, Tomczak P, Breza J, Gerletti P, Lechuga M, Lin X, Martini JF, Ramaswamy K, Casey M, Staehler M, Patard JJ; S-TRAC Investigators Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2246–2254. Epub 2016 Oct

6c. Metastatik Mesane Kanserinde Güncel Tedaviler

Veysel HAKSÖYLER

Giriş

Üriner trakt ;ürotelyum olarak bilinen,transizyonel hücrelerden oluşmuş özel bir epitelyum ile döşelidir.Renal pelvisten başlayıp üretraya kadar uzanabilen ürotelyum kaynaklı tümörler, bu yol boyunca her organda görülebilmemesine karşı yaklaşık %90 kadarı Mesane kaynaklıdır.(1) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında 62.000'i erkek 18.000'i kadın olmak üzere yaklaşık 80.000 yeni Mesane kanseri vakası beklenmekte olup,tahminen 17.000 kişi yine mesane kanseri nedeni ile hayatını kaybedecektir(2)

Mesane kanserleri klinik yaklaşım,tedavi modaliteleri ve prognoz açısından 3 kategoriye ayrılır.Kas invazyonu yapmayan,kas invazyonu yapmış olan ve metastatik hastalık.Mesane kanseri hastaların yaklaşık olarak %20 kadarında tanı anında kas invazyonu mevcuttur.Yine tanı anında yaklaşık olarak %5'inde lokal ileri hastalık ve %5'inde metastatik hastalık saptanır .(3) Kas invazyonu olmayan hastalarda amaç lokal tedaviler sonrası rekkürens ve progresyon riskini azaltmak iken,kas invazyonu olan hastalarda temel amaç mümkünse mesane korunarak kür sağlamaktır.Metastatik hastalıkta ise sistemik tedavilerle hayat kalitesini arttırmanın yanında sağkalımda uzama hedeflenmektedir.Son yıllarda immunoterapinin de devreye girmesinden sonra diğer birçok kanser çeşidinde olduğu gibi mesane kanserinin de tedavisinde umut verici gelişmeler yaşanmıştır.Bu yazımızda metastatik mesane kanserinde güncel tedavileri derlemeye çalışacağız.

Klinik ve moleküler prognostik /prediktif belirteçler

Cisplatin ve MVAC kemoterapisinin karşılaştırıldığı bir İntergrup çalışmasında performansı kötü olan ve kemik,akciğer ya da karaciğer metastazı olan olgularda sağkalımın daha kısa olduğu görülmüştür.Özellikle karaciğer veya kemik metastazı olmayan hastalarda sağkalım 18 ay civarındayken karaciğer veya kemik metastazlı hastalarda sağkalım 4 ay civarında saptanmıştır.(4) Bu çalışmaların ışığında metastatik mesane kanserinde Karnofsky performans skorunun 80'nin altında olması ve viseral metastazın varlığı kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir

Seçilecek uygun tedavinin belirlenmesi ve sonuçların önceden tahmin edilebilmesi için birçok moleküler belirteç araştırılmış olsa da maalesef bunların hiçbiri henüz klinik kullanıma uygun olgunluğa ulaşamamıştır. P53 gen mutasyonu olan metastatik mesane kanserli hastaların MVAC kemoterapisine daha dirençli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır(5)

Kaynaklar

1. The MD Anderson manual of medical oncology,chapter:33-925
2. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4.Cancer statistics, 2018.Siegel RL1, Miller KD2, Jemal A
3. The MD Anderson manual of medical oncology,chapter:33-926
4. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study.Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA J Clin Oncol. 1992;10(7):1066)(Long-term follow up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ Sr, Trump D J Clin Oncol. 1997;15(7):2564
5. Prognostic implications of p53 gene mutations in bladder tumors.Lorenzo-Romero JG, Salinas-Sánchez AS, Giménez-Bachs JM, Sánchez-Sánchez F, Escribano-Martínez J, Segura-Martín M, Hernández-Millán IR, Virseda-Rodríguez JA J Urol. 2003;169(2):492)(p53 overexpression as a prognostic factor for advanced stage bladder cancer.Kuczyk MA, Bokemeyer C, Serth J, Hervatin C, Oelke M, Höfner K, Tan HK, Jonas U Eur J Cancer. 1995;31A(13-14):2243)(Phase I/II study of paclitaxel, carboplatin, and methotrexate in advanced transitional cell carcinoma: a well-tolerated regimen with activity independent of p53 mutation.Edelman MJ, Meyers FJ, Miller TR, Williams SG, Gandour-Edwards R, deVere White RW Urology. 2000;55(4):521)(Negative p53/positive p21 immunostaining is a predictor of favorable response to chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer.Koga F, Kitahara S, Arai K, Honda M, Sumi S, Yoshida K Jpn J Cancer Res. 2000;91(4):416)(Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, Schultz PK, Cordon-Cardo C, Scher HI J Clin Oncol. 1995;13(6):1384
6. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy.Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, Cecere FL, Albiol S, Guillem V, Gallardo E, Carles J, Mendez P, de la Cruz JJ, Taron M, Rosell R, Baselga J, Spanish Oncology Genitourinary Group Ann Oncol. 2007;18(3):522. Epub 2007 Jan 17
7. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer.von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M J Clin Oncol. 2005;23(21):4602)(Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder.Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG Urology. 1980;16(2):142
8. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder J Urol 2003;169:2113-2117
9. Otto T,Krege S, Suhr J, Rubben H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology 2001;57:55-59
10. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, et al. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bladder Cancer 2017;3:121-132
11. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Bladder cancer. 2017.
12. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study.Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA J Clin Oncol. 1992;10(7):1066.
13. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924.Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L, European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group J Clin Oncol. 2001;19(10):2638.
14. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF J Clin Oncol. 2000;18(17):3068

15. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Paz-Ares L, Laufman LR, Winquist E, Raghavan D, Marreaud S, Collette S, Sylvester R, de Wit R *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107. Epub 2012 Feb 27
16. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191. Epub 2011 Dec 12.
17. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483. Epub 2017 Sep 26.
18. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF, IMvigor210 Study Group *Lancet.* 2017;389(10064):67. Epub 2016 Dec 8
19. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF, KEYNOTE-045 Investigators *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015. Epub 2017 Feb 17
20. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Fléchon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE 3rd, Banchereau R, Hegde PS, Mariathasan S, Cui N, Shen X, Derleth CL, Green MC, Ravaud A *Lancet.* 2018;391(10122):748. Epub 2017 Dec 18
21. CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al *Lancet Oncol.* 2017
22. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, Britten CD, Dirix L, Lee KW, Taylor M, Schöffski P, Wang D, Ravaud A, Gelb AB, Xiong J, Rosen G, Gulley JL, Apolo AB *Lancet Oncol.* 2017
23. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, Lee JL, Ong M, Sridhar SS, Vogelzang NJ, Fishman MN, Zhang J, Srinivas S, Parikh J, Antal J, Jin X, Gupta AK, Ben Y, Hahn NM *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411. Epub 2017 Sep 14
24. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454. Epub 2009 Aug 17
25. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, Castellano D, Hussain S, Fléchon A, Bamias A, Yu EY, van der Heijden MS, Matsubara N, Alekseev B, Necchi A, Géczi L, Ou YC, Coskun HS, Su WP, Hegemann M, Percent IJ, Lee JL, Tucci M, Semenov A, Laestadius F, Peer A, Tortora G, Safina S, Del Muro XG, Rodriguez-Vida A, Cicin I, Harputluoglu H, Widau RC, Liepa AM, Walgren RA, Hamid O, Zimmermann AH, Bell-McGuinn KM, Powles T, RANGE study investigators *Lancet.* 2017;390(10109):2266. Epub 2017 Sep 12.

Bölüm 7

JİNEKOLOJİK KANSERLER

7a. Serviks Kanseri Güncel Tedavisi

Deniz IŞIK

İnsidans ve Epidemiyoloji

2012 yılında Dünya genelinde yaklaşık 528.000 yeni serviks kanseri vakası ve bu hastalığa bağlı 268.000 ölüm gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelerde endometrium ve over kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen jinekolojik kanser türüdür. Ancak tarama programları ve aşılama imkanının yetersiz olduğu az gelişmiş ülkelerde ise kadınlar arasında görülme sıklığı ve ölüm oranlarında ikinci sırada yer almaktadır. Serviks kanseri tanılı hastaların neredeyse yüzde 85 i az gelişmiş ülkelerdeki vakalardan oluşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı sıralamasında onbirinci, ölüm oranlarında ise dokuzuncu sıradadır. ABD verilerine göre yaşam boyu serviks kanseri gelişme riski yüzde 0.76 oranındadır ve ortalama tanı yaşı ise 48 olarak belirtilmiştir. Latin, uzak doğulu ve siyah ırkta ise hastalık oranı daha yüksek tespit edilmiştir.

Human papillomavirüs (HPV) hastalık gelişiminde en önemli rolü oynamaktadır. Serviks kanseri tanılı hastaların %99 luk kısmında bu virüs tespit edilmiştir. HPV 16 ve 18 subtipleri ise yüzde 70 lik kısmı oluşturmaktadır.üçte ikilik kısmı oluşturan diğer subtipler ise HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 olarak bildirilmiştir. Günümüzde 3 farklı HPV aşısı lisans alarak kullanıma sunulmuştur. Bu üç aşının da serviks kanseri dışında vulvar, vajinal ve anal kanser gelişimine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Efektif aşılama programının uygulandığı gelişmiş ülkelerde servikal displazi görülme sıklığında yüzde 70 lere ulaşan gerileme gözlenmiştir.

HPV dışında serviks kanserindeki epidemiyolojik risk faktörleri ise erken yaşta cinsel aktiviteye başlanması, birden çok cinsel partnere sahip olunması, yüksek riskli cinsel partnere sahip olunması, sigara, oral kontraseptif kullanımı(OKS), doğum sayısının fazla olması, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, kronik immunsupresyon olarak belirtilmiştir. İlk cinsel birlikteliğin 18 yaşından önce yaşanması 21 yaşından sonra yaşanmasına göre riski 2 kat arttırmaktadır ve 6 veya daha fazla farklı cinsel partnere sahip olunması ise tek partnerli bireylere göre 3 kat daha riskli olduğu tespit edilmiştir. 24 epidemiyolojik araştırmanın ortak raporuna göre ise oral kontraseptif kullanımı 5-9 yıl arası kullanımda 2.8 kat, 10yıl ve üzeri kullanımda ise 4 kat daha fazla risk oluşturmaktadır. OKS kullanımı bırakıldıktan 10 yıl sonra ise risk kullanmamış bireylerin seviyesine gerilemektedir.

Serviks kanserinde özel durumlar

Gebelik ve serviks kanseri : gebelik esnasında en sık tanı alan jinekolojik malignite serviks kanseridir. Çoğu hasta tanı anında evre 1 olmasına rağmen tedaviye karar vermede multidisipliner yaklaşım esas alınmalıdır. Fetusun gelişimi tamamlana kadar tedaviyi bekleyen hastalara sezaryen uygulanması ve aynı seansta histerektomi ile beraber pelvik lenf nodu disseksiyonu uygun yaklaşımdır. Öte yandan birkaç erken evre gebe serviks kanseri vakası radikal trakelektomi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Gebeliğin sonlandırılması kararı alınan vakalarda cerrahi uygulanabileceği gibi kemoradyoterapi de tercih edilebilir. Bu aşamada cerrahi tedavi gerek over korunmasına izin vermesi, gerek RT nin fibrozis etkisinden kaçınılması avantajına sahip olduğundan daha çok tercih edilen tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

İnsidental serviks kanseri : basit histerektomi sonrası patoloji sonucu serviks kanseri tanısı alan vakaların evresi IB den yüksek olanlara MR veya PET-CT yi de içeren görüntüleme yapılmalı ve KRT veya tamamlayıcı cerrahi ile beraber lenf nodu disseksiyonuna karar verilmelidir. Evre IA1 ve LVSI yoksa izlem uygun bir yaklaşım iken LVSI pozitif evre IA1 vakaları ile evre IA2-IB hastalara tamamlayıcı cerrahi veya RT veya KRT (her iki yöneteme de brakiterapi eklenerek) uygulanabilir. Gözlem bu evrelerde tipik yaklaşım olmamakla beraber bazı merkezlerce uygulanır. Görüntülemelerin sonucunda cerrahi sınır pozitifliği, gros rezidüel hastalık, parametrium tutulumu ve lenf nodu tutulumu var ise tedavi KRT dir.

Kaynaklar

Alemayn L, Cubilla A, Halc G et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. Eur Urol 2016; 69: 953-961.

Alemayn L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. Int J Cancer 2015; 136: 98-107.

Ali H, Donovan B, Wand H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346: f2032.

Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Eur J Cancer 1998; 34: 341-346.

Berman ML, Keys H, Creasman W et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1984; 19: 8-16.

Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 77: 446-449.

Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; 4: CD008217.

Canadian Cancer Trials Group. Radical versus simple hysterectomy and pelvic node dissection in patients with low-risk early stage cervical cancer (SHAPE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930> (29 April 2017, date last accessed).

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 5802-5812.

Choi MC, Jung SG, Park H et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. Lasers Surg Med 2013; 45: 564-572.

Dittrich R, Lotz L, Hackl J et al. Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen. Frauenarzt 2014; 55: 240-246.

Duenas-Gonzalez A, Zarb A JJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol

2011; 29: 1678–1685.

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC. Chemotherapy followed by surgery vs radiotherapy plus chemotherapy in patients with stage Ib or II cervical cancer. EORTC Protocol 55994. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039338> (29 April 2017, date last accessed).

Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C et al. Excisional cone as fertility- sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril* 2011; 95: 1109–1112.

Fanfani F, Landoni F, Gagliardi ML et al. Sexual and reproductive outcomes in early stage cervical cancer patients after excisional cone as a fertility-sparing surgery: an Italian experience. *J Reprod Infertil* 2014; 15: 29–34.

Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7: 342–347.

FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillo- mavirus to prevent high grade cervical lesion. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915– 1927.

Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L et al. Phase II clinical trial of doce- taxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 428–431.

Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review. *J Min Access Surg* 2012; 8: 67–73.

Gouy S, Morice P, Narducci F et al. Prospective multicenter study evalu- ating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before che- mora- diotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3026–3033.

Gupta S. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus concu- rrent chemoradiation in carcinoma of the cervix (NACTcervix). NCT00193739. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193739> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193739> (29 April 2017, date last accessed).

Indonesia University. 10 vs 14 Days Triple Therapy: H. pylori Infection Eradication. NCT01566240. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/> (29 April 2017, date last accessed).

International Agency for Research on Cancer, EUCAN. [http://eco.iarc.fr/ eucan](http://eco.iarc.fr/eucan) (29 April 2017, date last accessed).

James D, Brierley JD, Gospodarowicz MK et al. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc. 2016.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–1161.

Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305–312.

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129–2135.

Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G et al. Evaluation of the paclitaxel– ifosfamide–cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1059–1065.

Landoni F, Parma G, Peiretti M et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107(Suppl 1): S125–S126.

Lanowska M, Mangler M, Spek A et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1458–1464.

Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–4633.

Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multi-centre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010; 21: 61–66.

Mackay HJ, Tinker A, Winquist E et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 163–167.

Maneo A, Sideri M, Scambia G et al. Simple conization and lymphade- nectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 557–560.

Markowitz LE, Liu G, Hariri S et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics* 2016; 137: e20151968.

Miller DS, Blessing JA, Krasner CN et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2686–2691.

Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3562–3569.

Monk BJ, Sill MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.

Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.

Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113–3119.

Moore DH, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 44–49.

Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.

Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 213–215.

Muggia FM. Relevance of chemotherapy dose and schedule to outcomes in ovarian cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 15): 19–24.

NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (15 May 2017, date last accessed).

Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD001774.

Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470–2486.

Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–314.

Paladini D, Raspagliesi F, Fontanelli R, Ntousias V. Radical surgery after induction chemotherapy in locally advanced cervical cancer: A Feasibility Study. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 296–300.

Patel CN, Nazir SA, Khan Z et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1225–1233.

Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.

Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hairi S et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300–304.

Plante M, Gregoire J, Renaud MC et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 916–922.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524–532.

Rose PG, Blessing JA, Lele S et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as second-line chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 210–213.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153.

Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology

Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.

Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007406.

Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EUROCaRE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191–2205.

Sardi JE, di Paola GR, Cachau A et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 139–149.

Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 103–107.

Schilder RJ, Sill MW, Lee YC, Mannel R. A phase II trial of erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 929–933.

Serrano B, de Sanjose S, Tous S et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1732–1741.

Sturza A, Pötter R, Fokdal LU et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; 120: 428–433.

Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C et al. Image guided adaptive brachytherapy in cervix cancer: a new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiother Oncol* 2016; 120: 365–369.

Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.

Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.

Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997; 15: 625–631.

Wagenaar HC, Trimos JB, Postema S et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 474–482.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339–1348.

7b. Endometrium Karsinomu Tedavisi

Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

Giriş

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ikinci sıklıkta görülen jinekolojik malignitedir. Tanı anında ortalanca yaş 62'dir. Hastaların % 90'ı 50 yaşın üzerinde, % 20'si menapoz öncesinde tanı alır ve bunların % 5'i 40 yaşından küçüktür.

Endometrium karsinomu çoğunlukla erken aşamada teşhis edilir. Hastaların % 67'si uterusu sınırlı, % 21'i bölgesel organ ve lenf nodlarına yayılmış, % 8'inde uzak organ metastazı mevcuttur.

Yaşam süresinin uzaması ve obezitenin artması ile insidansında artış mevcuttur. Mortalite oranı insidans oranına göre artış göstermektedir. Bunun nedenleri olarak; ileri evre tanı oranında artış, yüksek riskli histoloji oranında artış (seröz histoloji) ve tanı konulma yaşının artmasıdır.

Endometriumda ortaya çıkan çoğu malign neoplazm (yaklaşık %80) epitelyal kökenlidir (Chen&Berek,2018).

Epitelyal tümörler endometrioid, seröz, şeffaf hücreli(clear cell), karsinosarkom(malign mikst müllerian tümör), undiferansiye/ dediferansiye karsinomları kapsamaktadır. Stromal veya mezenkimal tümör tipleri nadir olup, %3'ünü oluşturmaktadır; uterin leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom, undiferansiye uterin sarkom, adenosarkom ve perivasküler epitelioid hücre neoplazmı (PEComa)'nı kapsamaktadır.

Endometrial karsinomlar arasında, insidans, östrojenlere yanıt verme ve prognoz açısından farklılık gösteren iki histolojik alt tip vardır (Felix&ark, 2010).

- Tip I tümörler, grade 1 veya 2 olan endometrioid histolojinin tümörlerini içerir; Bunlar endometriyal karsinomların yaklaşık % 80'ini oluşturur. Bu tümörler tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir, östrojen-duyarlıdır ve bir intraepitelyal neoplazmdan (atipik ve/veya kompleks endometriyal hiperplazi) önce olabilirler.
- Tip II tümörler endometriyal karsinomların % 10 ila 20'sini oluşturur. Bunlar, grade 3 endometrioid tümörlerin yanı sıra endometrioid olmayan histolojinin tümörlerini içerir (seröz, berrak hücreli, müsinoz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve undiferansiye). Bu tümörler genellikle yüksek dereceli, kötü prognoza sahiptir ve açıkça östrojen uyarımı ile ilişkili değildir. Bir öncü lezyon nadiren tanımlanır.

Çoğu endometrial kansere sporadik mutasyonlar neden olmaktadır. Genetik mutasyonlar % 5 oranında etkindir ve sporadik kansere göre 10-20 yaş daha erken yaşta tanı almaktadır (Resnick&ark,2009). Özellikle 50 yaşından genç olanlarda genetik mutasyonların (Örn: Lynch sendromu) taranması önerilmektedir. Lynch sendromu olanlarda ikinci malignite görülme riski mevcuttur.

görülmüştür (Campos&Chon, 2018). Bu kombinasyon 2 hastada fistül oluşumu ve 2 hastada bağırsak perforasyonu dahil olmak üzere ciddi gastrointestinal toksisite ile sonuçlandı.

Everolimus: mTOR inhibitörü olan everolimusun aromataz inhibitörü letrozol ile kombine edildiği bir faz 2 çalışmaya çoklu seri tedavi almış 38 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada % 40 oranında yanıt gözlenmiş fakat rutin klinik kullanımı öncesi ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

GDC0980: PI3K ve mTOR yolağını birlikte hedefleyen yeni bir inhibitördür. Çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir faz II çalışmasında değerlendirilmektedir.

MK2206: AKT yolağı inhibitörüdür, tek kollu bir faz II çalışmasında incelenmektedir ve sonuçları beklenmektedir.

Sonuç:

Endometrium karsinomu nüksü vajina ve pelvise lokalize olabileceği gibi uzak organ metastazı ile olabilir. Bazı hastalar de novo metastatik hastalık ile başvurabilir. Çoğunun prognozu kötü olmasına rağmen agresif lokorejyonel yaklaşımla tedavi edilebilirler. Birinci veya ikinci basamak tedavi sonrası progresse olan hastalarda prognoz kötüdür. Bu hastalarda performans statüsü iyi olanlarda ileri tedavi ajanları uygulanmalıdır. Bununla birlikte mevcut tedavilerin palyatif olması nedeniyle, klinik çalışmalara katılımı teşvik edilmelidir.

Kaynaklar

Aghajanian CA, et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. J Clin Oncol 2015; 33S: abstract 5500.

Anderson GL, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290:1739.

Bandera EV, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. Cancer Causes Control 2009; 20:1117.

Barakat RR, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. Gynecol Oncol 1994; 55:164.

Campos SM, Cohn DE. www.uptodate. Treatment of recurrent or metastatic endometrial cancer. Erişim tarihi:20.08.2018

Chen L, Berek JS. www.uptodate. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors. Erişim tarihi:20.08.2018

Chen L, Berek JS. www.uptodate. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis. Erişim tarihi:20.08.2018

Creutzberg CL, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003; 89:201.

Davies C, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378:771.

De Boer SM, et al. Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. J Clin Oncol 2017; 35S: ASCO # 5502

Doll KM &ark. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. Gynecol Oncol 2014; 132:44-49

Fader A, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018; 36:2044.

Felix AS & ark. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.

Fleming GF, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159.

Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S.

Furness S, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000402.

Galaal K, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD010681

Garg G, et al. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:77.

Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35:694.

Janda M, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:1224.

Kong A, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003916.

Kwon JS, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29:2247

Lachance JA, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:470.

Lukanova A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108:425.

McMeekin DS, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007; 106:16.

Miller DS, et al. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. LBA2. Presented at the 2012 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Austin, TX

Mourits MJ, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.

Mulholland HG, et al. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:434.

Mundt AJ, et al. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79:79.

Neill AS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132:1146.

Onsrud M, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3951.

Ott PA, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:2535.

Persson I, et al Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298:147.

Plaxe SC, Mundt AJ. www.uptodate. Approach to adjuvant treatment of endometrial cancer. Erişim tarihi: 20.08.2018

Rehnan AG, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569

Resnick KE & ark. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114:128-134

Seebacher V, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460.

Setiawan VW, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269

Siitleri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277

Sun Q, et al. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:125.

Tao MH, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006; 119:2142.

Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358

Unfer V, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.

Vale CL, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003915.

Voigt LF, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.

Walker JL, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27:5331.

Weiderpass E, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:185

7c. Over Kanseri Tedavisi

Gökmen AKTAŞ

Giriş

Over kanseri tek bir antite olmayıp, epitelyal, germ hücreli ve seks kord stromal tümörlerinin tümünü temsil etmektedir. Epitelyal over kanseri tipik olarak postmenopozal kadınlarda görülürken, germ hücreli tümörler çoğunlukla gençlerde ve seks kord-stromal tümörler herhangi bir yaşta karşımıza çıkabilmektedir. Yumurtalık kanserinin yaklaşık % 90'ı epitelyal kökenli olup, bu hastalığa sahip hastaların çoğuna ileri evrelerde tanı koyulması tedavide zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Buna karşılık, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler gibi diğer over kanseri türleri genellikle lokalize bir dağılıma sahip olup, daha çok cerrahi rezeksiyona uygun olurlar, sonuç olarak ta daha iyi bir prognoza sahiptirler. Her ne kadar primer peritoneal seröz karsinom ve fallop tüpü karsinomu overden köken almıyor olsa da, klinik ve tedavi yaklaşımları epitelyal over kanserine benzemektedir. Bu bölümde over kanseri tedavisine genel yaklaşım, cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Genel Yaklaşım

Hastalar medikal olarak uygun olmaları koşuluyla, genellikle yumurtalık kanseri için tercih edilen tedavi cerrahidir. Optimal debulking için aday olmayan hastalar neoadjuvan kemoterapi için düşünülmeli, ardından interval debulking cerrahisi ve daha sonrasında kemoterapi uygulanmalıdır. Cerrahi için uygun olmayan hastalara kemoterapi verilir daha sonra cerrahi için değerlendirilebilir veya sadece kemoterapi ile tedavi edilebilir.

Ameliyatın amacı tanıyı doğrulamak, hastalığı evrelemek ve görünür tüm tümörü çıkarabilmektir. Sitoredüksiyonun katkıları 1975'te Griffiths tarafından gösterilmiş ve sonrasında birçok çalışma ile onaylanmıştır(Griffiths, 1975).

Peritoneal karsinomatozis ile başvuran, ancak belirgin bir pelvik kitlesi olmayan kadınlarda, geniş çaplı bir araştırma sıklıkla bir primer tümör tanımlamakta başarısız olur. Bu hastaların over karsinomu veya primer peritoneal karsinomu olduğu kabul edilebilir ve sitoredüktif cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilebilir.

Uygun Cerrahi Seçimi

Hastalığın overlerin dışında görünür olup olmadığına bağlı olarak uygun cerrahi yaklaşım değişmektedir. Overlerin dışında herhangi bir hastalığı olmayan hastalar için tam cerrahi evreleme gereklidir çünkü mikroskobik metastaz varlığı prognoz açısından çok önemlidir. Evre IV hastalığı olan hastalar için cerrahi, özellikle hastalık

Konsolidasyon Kemoterapisi

Over kanseri front-line tedavide çok yüksek bir yanıt oranına sahiptir. Buna rağmen çoğu hastada rekürren kanser gelişmektedir. Birçok grup, rekürrens aralığını önlemek veya uzatmak için değişik tedavilere ilgili çalışmalar yapmıştır (konsolidasyon tedavisi gibi).

Jinekolojik Onkoloji Grubunun front-line tedavi ile tam yanıt alınmasından sonra ek aylık verilen 3 ay ile 12 ay paklitakseli karşılaştırdığı çalışmada progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlı iyileşme gösterilmiştir (Markman & ark., 2009). Ancak bu çalışma, tasarlandığı gibi sonuçlandırılmadığından soru işaretleri barındırmaktadır. Bu durumun yönetimi konusunda herhangi bir fikir birliği olmadığı için, konsolidasyon tedavisi düşünülen hastaların klinik çalışmalara katılmaya teşvik edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kaynakça

ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(1):201-14 (ISSN: 0029-7844)

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR & ark. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1):10-6 (ISSN: 1095-6859)

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L & ark. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):34-43 (ISSN: 1533-4406)

Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(3):1070-6 (ISSN: 0090-8258)

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ & ark. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779-791. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6. Epub 2017 Apr 21.

Coleman RL, Oza AM, Lorusso D & ark. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10106):1949-1961 (ISSN: 1474-547X)

du Bois A, Floquet A, Kim JW & ark. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 20;32(30):3374-82. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7348. Epub 2014 Sep 15.

du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC & ark. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(27):4162-9 (ISSN: 1527-7755)

Elit L, Oliver TK, Covens A & ark. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer.* 2007; 109(4):692-702 (ISSN: 0008-543X)

Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni AA & ark. Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(4):347-51 (ISSN: 1460-2105)

Griffiths CT Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101-4.

Hess LM, Rong N, Monahan PO & ark. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer.* 2010; 116(22):5251-60 (ISSN: 0008-543X)

Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11):CD005340 (ISSN: 1469-493X)

Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M & ark. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCG CAL-YPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2):226-32 (ISSN: 1095-6859)

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F & ark. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9698):1331-8 (ISSN: 1474-547X)

Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A & ark. Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) CALYPSO sub-study. *Ann Oncol*. 2011; 22(11):2417-23 (ISSN: 1569-8041)

Morgan MA, Sill MW, Fujiwara K & ark. A phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in untreated ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2):264-8 (ISSN: 1095-6859)

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Version 4.2017 — November 9, 2017; Accessed: January 5, 2018

Park JY, Eom JM, Kim DY & ark. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 101(5):418-24 (ISSN: 1096-9098)

Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N & ark. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003; 361(9375):2099-106 (ISSN: 1474-547X)

Pignata S, Scambia G, Ferrandina G & ark. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(27):3628-35 (ISSN: 1527-7755)

Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B & ark. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1302-8 (ISSN: 1527-7755)

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF & ark. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004; 351(24):2489-97 (ISSN: 1533-4406)

Sehouli J, Stengel D, Harter P & ark. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):242-8 (ISSN: 1527-7755)

Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M & ark. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD006014 (ISSN: 1469-493X)

Tanner E, Black DR, Zivanovic O & ark. Patterns of first recurrence following adjuvant intraperitoneal chemotherapy for stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 124(1):59-62 (ISSN: 1095-6859)

Tewari D, Java JJ, Salani R & ark. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13):1460-6 (ISSN: 1527-7755)

van der Burg ME, van Lent M, Buyse M & ark. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332(10):629-34 (ISSN: 0028-4793)

Vergote I, Tropé CG, Amant F & ark. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943-53 (ISSN: 1533-4406)

Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD004706 (ISSN: 1469-493X)

Bölüm 8

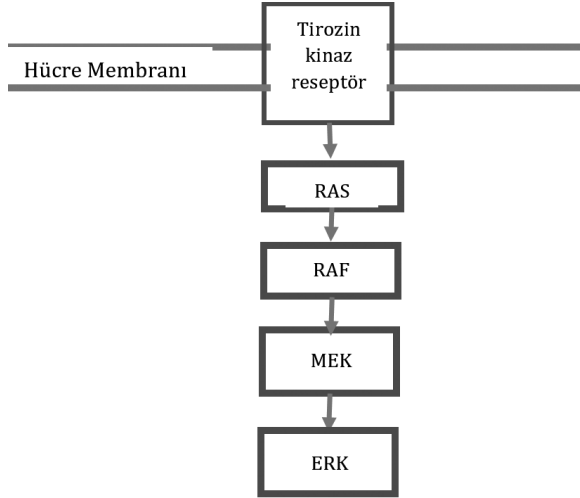
M. MELANOM

8a. Malign Melanomlarda Hedefe Yönelik Tedavilerdeki Gelişmeler

Ömer DİKER

Giriş

İçerisinde bulunduğumuz dekat içerisinde melanomların tedavisinde devrimsel değişiklikler gerçekleşti. 2011 yılı öncesinde melanomlarda ortanca sağ kalımın 9 ay civarında olduğu günleri yaşamaktaydık. Bu alanda immunoterapiler ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağının rollerinin anlaşılması prognozu dramatik şekilde değiştirmiştir. Bu bölümde MAPK yolağına yönelik yaklaşımları derlemeye çalışacağım.



Şekil 1. MAPK yolağı

Metastatik Melanomlarda Hedefe Yönelik Tedaviler:

BRAF inhibisyonu:

BRAF mutasyonu kutanöz melanomlarda ~%50 oranda saptanmaktadır. Genellikle güneş hasarı olmayan alanlarda, daha genç yaşta ve daha yoğun olarak gövdedeki primerlerde bulunma eğilimindedir. %80-90'ında V600E mutasyonu şeklinde

Kaynakça

- Ascierto, P. A. & ark. (2013). "Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma." *J Clin Oncol* **31**(26): 3205-3211. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8691
- Ascierto, P. A. & ark. (2013). "MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study." *Lancet Oncol* **14**(3): 249-256. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70024-X
- Carvajal, R. D. & ark. (2011). "KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma." *JAMA* **305**(22): 2327-2334. DOI: 10.1001/jama.2011.746
- Chapman, P. B. & ark. (2017). "Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study." *Ann Oncol* **28**(10): 2581-2587. DOI: 10.1093/annonc/mdx339
- Delord, J. P. & ark. (2017). "Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma." *Clin Cancer Res* **23**(18): 5339-5348. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2923
- Dummer, R. & ark. (2018). "Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." *Lancet Oncol* **19**(5): 603-615. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6
- Dummer, R. & ark. (2017). "Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." *Lancet Oncol* **18**(4): 435-445. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8
- Flaherty, K. T. & ark. (2012). "Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations." *N Engl J Med* **367**(18): 1694-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
- Flaherty, K. T. & ark. (2012). "Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma." *N Engl J Med* **367**(2): 107-114. DOI: 10.1056/NEJMoa1203421
- Guo, J. & ark. (2011). "Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification." *J Clin Oncol* **29**(21): 2904-2909. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9275
- Hauschild, A. & ark. (2012). "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial." *Lancet* **380**(9839): 358-365. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X
- Hodi, F. S. & ark. (2013). "Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin." *J Clin Oncol* **31**(26): 3182-3190. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7836
- Johnson, D. B. & ark. (2014). "Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor." *J Clin Oncol* **32**(33): 3697-3704. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.3535
- Kim, K. B. & ark. (2013). "Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor." *J Clin Oncol* **31**(4): 482-489. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.5966
- Larkin, J. & ark. (2014). "Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma." *N Engl J Med* **371**(20): 1867-1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
- Long, G. V. & ark. (2015). "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial." *Lancet* **386**(9992): 444-451. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4
- Long, G. V. & ark. (2017). "Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma." *N Engl J Med* **377**(19): 1813-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539
- Maio, M. & ark. (2018). "Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial." *Lancet Oncol* **19**(4): 510-520. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2
- McArthur, G. A. & ark. (2014). "Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study." *Lancet Oncol* **15**(3): 323-332. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9
- Ribas, A. & ark. (2014). "Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study." *Lancet Oncol* **15**(9): 954-965. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8
- Robert, C. & ark. (2015). "Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib." *N Engl J Med* **372**(1): 30-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1412690

Onkoloji

Schreuer, M. & ark. (2017). "Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial." *Lancet Oncol* **18**(4): 464-472. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7

Soria, J. C. & ark. (2018). "Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* **378**(2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137

Sosman, J. A. & ark. (2012). "Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib." *N Engl J Med* **366**(8): 707-714. DOI: 10.1056/NEJMoa1112302

8b. Malign Melanom' da İmmünoterapinin Yeri

Tülay KUŞ

Giriş

Onkoloji ve immünoloji arasındaki hızla yol almakta olan bu serüven, 19. yüzyılın sonlarına doğru, William Coley isimli bir cerrahın 1000' nin üzerinde kanser hastasına yaşayan veya inaktive edilmiş *Streptococcus pyrogenes* ve *Serratia marcescens*' i intratümöral enjekte etmesi sonrasında özellikle kemik ve yumuşak doku sarkomlarında beklenmedik tümör küçülmesi gözlemlenmesi ile başlamıştır (McCarthy EF, 2006). İnsidansı giderek artmakta olan melanom, spontan remisyonlar ve 10 yıl sonra bile oluşabilen geç relapslar gibi klinik gözlemler ile birlikte yoğun T lenfosit infiltrasyonları sergilemesi nedeni ile, patogeneğinde immün sistemin ağırlıklı rol alabileceği düşünülmüş ve immünoterapi çalışmalarının en fazla yoğunlaştığı kanserlerinden biri haline gelmiştir. Melanom, tümör derinliğinin artması ile artan lenf nodu tutulum oranları ile birlikte sergilediği kısa sağkalım süreleri nedeni ile, cerrahi sonrası nüks riskini azaltmak amacı ile, önce genel immünomodülatör ajanların, sonrasında da sitotoksik T-lenfosit-ilişkili-antijen-4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) gibi immün kontrol noktalarını bloke eden spesifik ajanların adjuvan tedavide hedefi haline gelmiştir. İleri evrede kötü prognozlu olduğu ve konvansiyonel sistemik tedavilerin rölatif olarak etkisiz olduğu bilinen melanom, patogeneğinde rol oynayan pek çok yolağın tespiti ile hedefe yönelik ajanların en cezbedici kullanım alanlarından biri olarak yerini almakla birlikte, immün regülasyonun daha iyi anlaşılabilmesi ile, hem spesifik mutasyonların tespit edildiği hem de edilmediği durumlarda immünoterapilerin etkinliğinin gösterildiği ve heyecan verici gelişmelerin sıklıkla yaşandığı bir kanser türü haline dönüşmüştür. Biz bu derlemede, hem adjuvan tedavide hem de metastatik evrede, kutanöz ve kutanöz dışı malign melanomda immünoterapinin yerini incelemeyi amaçladık.

İmmünolojiye ve immünoterapilere genel yaklaşım

Efektif anti-tümör immünite için ya spontan olarak ya da terapötik olarak üç basamaklı aktivasyon gereklidir. Birinci basamakta, aşı tedavilerinin temel mantığını oluşturan dentrik hücreler (DH)' ine, in situ ya da aşı yolu ile tümör antijeni sunulmalıdır. Antijen ile karşılaşan DH' in, endojen (ölen yada nekrotik tümör hücreleri) ya da ekzojen (ör: toll-like reseptör ligand, agonist antikorlar) uyarılar sonrasında, tümör antijenlerine karşı gelişebilecek toleransa engel olmak ve immüniteyi arttırmak için farklılaşmasına olanak sağlayan uygun maturasyon sinyalinin alması gereklidir. Diğer yandan, ektopik olarak eksprese edilen kalretikulün gibi bazı proteinlerin de, tümör hücresinin fagositozunu yaparak, majör doku uyumu kompleksi (MHC) sınıf I-II moleküllerine antijen sunulmasına olanak sağlaması gereklidir (Mellman I

sınır 2 yıl) ve nivolumab (kombinasyonda 1mg/kg 3 haftada 1 sonra 3 mg/kg doz 2 haftada 1 2 yıl) ile ipilimumab kombinasyon tedavileri kategori 2A kanıt düzeyinde değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin daha yüksek toksisitesine rağmen daha uzun PSK süresi sergilemesinden dolayı, hastanın genel durumu, performans skoru, komorbiditeleri göz önünde bulundurularak tedavi tercihinde bulunulabilir olarak değerlendirilmiştir.

Anti-CTLA-4 ve PD-1 inhibitörleri BRAF mutasyon durumundan bağımsız olarak etkililer ve BRAF mutant performans skoru iyi, asemptomatik olan hastaların birinci sıra tedavisinde kullanılabilirler.

Pembrolizumab çalışmasında PD-L1 düzeyi düşük grupta tedavi etkin olarak değerlendirilmese de, PD-L1 düzeyinden bağımsız PD-1 inhibitörleri melanomda kullanılabilir.

İpilimumab, FDA tarafında birinci sıra tedavide onay almasına rağmen, Check-Mate 067 çalışmasından sonra NCCN tarafından birinci sıra tedavide artık önerilmemekte, anti-PD-1 ajanlar ile progresyon sonrası ikinci sırada önerilmektedir.

Referanslar

Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN & ark. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016 Nov 15;122:3344-3353.

Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C & ark. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18:611-622.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, & ark. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I & ark. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-75.

Brahmer JR, Rizvi NA, Lutzky J, & ark. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody in patients with NSCLC. *J Clin Oncol* 32 (Suppl): 5s, 2014.

Davies MA, Liu P, McIntyre S & ark. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011 Apr 15;117:1687-96.

D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA & ark. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35:226-235.

Eggermont AM, Suci S, Santinami M. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Jul 12;372:117-26.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, & ark. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522.

Eggermont AM, Blank CU, Mandala M & ark. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789.

Flaherty LE, Moon J, Atkins MB, & ark. Phase III trial of high-dose interferon alpha-2b versus cisplatin, vinblastine, DTIC plus IL-2 and interferon in patients with high-risk melanoma (SWOG S0008): An intergroup study of CALGB, COG, ECOG, and SWOG (abstract 8504). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl.).

Garon EB, Gandhi L, Rizvi N, & ark. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK3575) and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann Oncol* 25 (Suppl 5): 1-41, 2014.

Gebremeskel S, Johnston B. Concepts and mechanisms underlying chemotherapy induced immunogenic cell death: impact on clinical studies and considerations for combined therapies. *Oncotarget*. 2015 Dec 8;6:41600-19.

Hamid O, Puzanov I, Dummer R. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab ver-

sus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:37-45.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF & ark. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.

Jiang A, Bloom O, Ono S, & ark. Disruption of E-cadherin-mediated adhesion induces a functionally distinct pathway of dendritic cell maturation. *Immunity*. 2007 Oct; 27:610-24

Kilinc MO, Gu T, Harden JL, & ark. Central role of tumor-associated CD8+ T effector/memory cells in restoring systemic antitumor immunity. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182:4217-25.

Kini A, Fu R, Compton C & ark. Pembrolizumab for Recurrent Conjunctival Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Aug 1;135:891-892.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS & ark. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14:7-17.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, & ark. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18:2444-58.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, & ark. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19:2370-80.

Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J & ark. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Mar 1;10:1670-7.

Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Szol M & ark. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg*. 2012 Aug;117:227-33.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R & ark. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373:23-34.

Long GV, Atkinson V, Ascierto PA & ark. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 2016; 27:1940.

Long GV, Atkinson V, Menzies AM & ark. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases: the Anti-PD1 Collaboration (ABC), ASCO meeting 2017 Abstract 9508).

Long GV, Schachter J, Ribas A & ark. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006 (Abstract 9503). American Society of Clinical Oncology 2018 annual meeting.

Mao L, Si L, Chi Z, & ark. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon α -2b in high-risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47:1498-503.

McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8.

McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, & ark. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34:1079-86.

Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell*. 2001 Aug 10;106:255-8.

Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 21;480:480-9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 3.2018, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.

Ott PA, Johnson DB, Tsai KK & ark. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*. 2016 Nov 15;122:3354-3362.

Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12: 252-264, 2013.

Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ & ark. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist*. 2013 Jun;18:726-32.

Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA & ark. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol*. 2014 May;118:109-16.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet On-*

col. 2015 Aug;16:908-18.

Robert C, Schachter J, Long GV & ark. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372:2521-32.

Rosenberg SA, Yang JC, White DE & ark. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998;228:307-19.

Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I & ark. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.

Rudd CE, Taylor A, Schneider H: CD28 and CTLA-4 correceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev* 229: 467-477, 2009

Salgado R, Denkert C, Demaria S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26:259-71.

Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, 51. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C & ark. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23:8076-80.

Soria JC, Gettinger S, Gordon M, & ark. Biomarkers associated with clinical activity of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) in a phase I study of MPDL3280A. *Ann Oncol* 25 (Suppl 5): 426470, 2014

Verma S, Quirt I, McCready D & ark. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006 Apr 1;106:1431-42.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D & ark. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, & ark. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.

West NR, Milne K, Truong PT & ark. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R126.

Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:241-52.

Wong JR, Nanji AA, Galor A & ark. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014 Jun;9:185-204.

Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi AP & ark. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain: results of the phase II study Checkmate 204 ASCO meeting, 2017, abstract 9507.

Tazi K, Hathaway A, Chiuzan C & ark. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med*. 2015 Jan;4:1-6.

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR & ark. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54

Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH & ark. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515:568-71.

Zimmer L, Vaubel J, Mohr P & ark. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015 Mar 11;10:e0118564.

Bölüm 9

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARININ TEDAVİSİNDE DEĞİŞENLER

Abdullah Evren YETİŞİR¹

Giriş

Yumuşak doku sarkomları (YDS) tüm vücut bölgelerinde mezenkimal hücrelerden ortaya çıkan heterojen tümörlerdir. Malign prekürsör hücreler, kas, adipoz, fibröz, kıkırdak, sinir veya vasküler doku gibi bir veya birkaç köken boyunca farklılaşabilir. Sarkomların yaklaşık %80'i yumuşak dokudan kaynaklanır ve geri kalanı kemik dokudan kaynaklanır. Bu tümörler en sık ekstremitelerde (özellikle alt ekstremitelerde) ortaya çıkarken abdominal kavite/ retroperiton, gövde / torasik bölge ve baş ve boyun diğer görülebildiği bölgelerdir (Lawrence ark., 1987). Sarkomlar, tüm yetişkin malignitelerinin %1'inden azını ve pediatrik kanserlerin %12'sini oluşturan nadir tümörlerdir (Miller, Young & Novakovic, 1995), (Siegel, Miller & Jemal, 2018).

YDS'nin sınıflandırılması, moleküler patogeneze dair bilgiler ve optimal tedavi stratejileri son 25 yıl içinde gelişme göstermiştir. YDS'nin 50'den fazla histolojik alt tipi vardır ve bunların birçoğu kendine özgü klinik gidişata, tedaviye yanıt ve prognoza sahiptir. Geçmişte bu tümörlerin hepsi birlikte toplanır ve benzer şekilde tedavi edilirken, özellikle metastatik hastalıkların belirlenmesinde tedavi seçiminin histolojinin sürmesi gerektiği konusunda fikir birliği ortaya çıkmaktadır.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Yaygın alt tipleri gastrointestinal stromal tümör (GIST), leiomyosarkom, liposarkom ve undiferansiyel pleomorfik sarkomdur (UPS). Nispeten diğer yaygın alt türler sinovyal sarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve anjiosarkomdur. Yetişkinlerde osteosarkom ve kondrosarkom kemikten kaynaklanan en sık iki sarkomdur. Ewing sarkom kemik ya da yumuşak dokudan kaynaklanabilir. Sarkom insidansı yaşla artmakla birlikte ewing sarkom, rabdomyosarkom (embriyonel ve alveoler alt tipleri) ve osteosarkom gibi bazı spesifik alt tipler çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir.

Sarkomlar toksin, radyasyon ve virüsler gibi çevresel faktörlerle ortaya çıkabilirdiği gibi birçok genetik sendromla ilişkisi de bulunmaktadır. Li-Fraumeni sendromu (TP53 mutasyonu) multipl primer kanser riskinde artışa neden olmaktadır. 45 yaşından önce sıklıkla YDS olmak üzere, osteosarkom, meme kanseri, lösemi, beyin tümörü ve adrenokortikal karsinoma neden olmaktadır. Ailesel adenomatöz poli-

¹ Uzm Dr Abdullah Evren Yetişir, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji B.D., evrenyetisir@hotmail.com

İmmünoterapi

Nivolumab

Programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) monoklonal antikorudur (MoAb). İleri YDS ve kemik sarkomu olan 85 hastada nivolumab tek ajan veya insan sitotoksik T-lenfositle ilişkili protein 4 (CTLA-4) monoklonal antikor olan ipilimumab ile beraber verilmiştir. Tek ajan nivolumabda progresyonsuz sağkalım 2,6 ay iken, nivolumab+ipilimumab kolunda 4,5 aydır (D'Angelo & ark., 2018).

Pembrolizumab

Başka bir anti-PD-1 MoAb'dur. Pembrolizumab aktivitesi, UPS, kötü diferansiye/dediferansiye liposarkom, sinovyal sarkom ve leiomyosarkom olan 10 hastada çalışılmıştır. Objektif yanıt oranı%18, 12 haftalık progresyonsuz sağ kalım %55 bulunmuştur (Tawbi & ark., 2017).

HIV Proteaz İnhibitörleri

HIV proteaz inhibitörlerinin antiretroviral etkilerinin yanında anti-anjyogenik ve antitümör özellikleri nedeniyle kaposi sarkomunda denenmiştir. İndinavir ile tedavi edilen 28 hastanın 16'sında; 1 hastada tam yanıt, 2'sinde kısmi cevap, 5'ine iyileşme ve 8'inde progresif hastalığın stabilizasyonu saptanmıştır.

Kaynaklar

Bisgaard ML, Bulow S. (2006). Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*, 140, 200-204. DOI: 10.1002/ajmg.a.31010.

Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I, et al. (2013). Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer*, 13, 64. doi: 10.1186/1471-2407-13-64.

Chevreau C, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. (2013). Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Cancer*, 119, 2639. DOI: 10.1002/cncr.28109.

Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, Parot R, Jeys L, Grimer RJ. (2008). Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br*, 90(8), 1090-6. doi: 10.1302/0301-620X.90B8.19815.

D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. (2018). Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol*, 19, 416. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30006-8.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, et al. (2016). Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 34(8), 786-93. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734.

Dickson MA, Schwartz GK, Antonescu CR, et al. (2013). Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: clinical and molecular correlates. *Int J Cancer*, 132, 1711. doi: 10.1002/ijc.27800.

Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. (2016). Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2, 937. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0264.

Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. (2013). WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Galiatsatos P, Foulkes WD. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*, 101, 385-398. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.

Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML and et al. (2011). Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*, 17(12), 4082-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3322.

Herrero AB, Martín-Castellanos C, Marco E, et al. (2006). Cross-talk between nucleotide excision and homologous recombination DNA repair pathways in the mechanism of action of antitumor trabectedin. *Cancer Res*, 66, 8155. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0179.

Kummar S, Allen D, Monks A, et al. (2013). Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol*, 31, 2296. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4288.

Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. (1987). Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 205(4), 349.

Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. (1988). A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*, 48, 5358-5362.

Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. (1995). Childhood cancer. *Cancer*, 75, 395.

Mir O, Brodowicz T, Italiano A. (2016). Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(12), 1732-1742. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30507-1.

Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. (2012). Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*, 118, 1387-1396. doi: 10.1002/cncr.26390.

Palassini E, Stacchiotti S, Negri T, et al. (2010). Sunitinib malate (SM) in alveolar soft part sarcoma (ASPS) (abstract #10014). *J Clin Oncol*, 28, 701s. doi:10.1093/annonc/mdq644.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. (2016). Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 387, 1629. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 68, 7. doi: 10.3322/caac.21442.

Stacchiotti S, Grosso F, Negri T, et al. (2010). Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*, 21, 1130. doi:10.1093/annonc/mdp611.

Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. (2012). Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol*, 23,3171. DOI: 10.1093/annonc/mds143.

Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A, et al. (2014). Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer*, 50, 1657. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.013.

Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. (2017). Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 18, 1493. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.

van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. (2012). Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 379, 1879. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5.

von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, et al. (2012). Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer*, 118, 770. doi: 10.1002/cncr.26334.

Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. (2010). Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol*, 28, 835. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.2981.

Bölüm 10

SANTRAL SINIR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL TEDAVİLER

Şermin GÜVEN MEŞE

Giriş

Primer beyin tümörleri, santral sinir sisteminin değişik hücrelerinden kaynaklanan farklı bir neoplazi grubudur. Ailevi kanser sendromları hariç etiyolojisi bilinmemektedir. Klinik bulgular tümörün yerleşim yerine, büyüme hızına, histolojik tipine göre değişmektedir. ABD'de insidans hızı 100000 kişide yaklaşık 29 olgu dolaylıdır (Siegel, R.L. 2017). Ülkemizde görülme sıklığı erkeklerde hafif oranda yüksek olmakla birlikte 100000 kişide 5 olgudur (2015 Türkiye Kanser İstatistikleri). Gliom ve menengiömler primer beyin tümörlerinin üçte ikisini oluşturmaktadır. Gliomlar; astrosit, oligodendrosit ve ependimal hücrelerden köken alan tümörlerdir. Çocuklarda en sık primer beyin tümörü olan embriyonel tümörlerden Medulloblastom genç erişkinler için de sorun teşkil etmektedir. 2016'da Dünya Sağlık Örgütü gliomları histolojik grad ve moleküler belirteçlere göre yeniden sınıflandırmıştır (Tablo 1 ve 2).

Hemen hemen her olguda cerrahi, başlangıç tedavi yaklaşımı olup özellikle menengiömler ve çok düşük dereceli glial tümörler için küratif tedavi yaklaşımıdır. Ancak birçok glial tümör beyin parankimine diffüz infiltrasyon ile karakterize olduğu için çoğunlukla küratif cerrahi yapılamamaktadır. Özellikle bu hastalarda kitle etkisinin azaltılması klinik şikayetlerde azalmaya ve ardışık uygulanacak tedaviler için zaman kazandırmaktadır. Cerrahi müdahale ile kabul edilemez nörolojik hasar gelişme söz konusu ile biyopsi ile tanıya gidilmektedir.

Beyin tümürlü birçok olguda eksternal radyoterapi tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Medulloblastom ve primer beyin lenfoması dışında tüm beyin ışınlamadan ziyade çoklu alan teknikleri kullanılarak etkilenen alan radyoterapi birçok glial tümör için standart tedavi haline gelmiştir. Etkilenmiş alan radyoterapisi tüm beyin ışınlama kadar etkili ve radyasyon doz ve hacimlerinin azalmasıyla geç dönem nörotoksik etkiler belirgin azalmaktadır. En sık kullanılan yöntem fraksiyone ışın radyoterapisi (EBRT) olup yaşlı ve performansı bozuk hastalarda hipofraksiyone olarak uygulanabilmektedir. Memengiom ve metastaz gibi iyi sınırlı lezyonlarda stereotaktik radyoterapi tekniklerinin etkisi gösterilmiş olup diffüz tümörlerde kanıtı yoktur. Glioblastom tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda tüm beyin ışınlama ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajı gösterilememiştir. Diffüz glial tümörlerde stereotaktik radyoterapi tüm beyin ışınlama ve optimal kemoterapi seçenekleri sonrası uygulanması fayda göstermektedir. Radyoaktif izotop tedavileri çalışılmakta olup rutin klinik kullanım için önerilememektedir.

Kaynaklar

- Baumert BG, Mason WP, Ryan G, et al. (2013) Temozolamide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (suppl;abstr 2007)
- Brandes AA, Cavallo G, Reni M, et al. (2005) A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Onco-logia. *Cancer*. 2005;104:143-148.
- Blumenthal DT, Yalon M, Vainer GW, et al. (2016) Pembrolizumab : first experience with recurrent primary central nervous system (CNS) tumors. *J Neurooncol* 2016;129:453
- Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000;47:623- 631; discussion 631-622.
- Chargari C, Feuvret L, Levy A, et al. Reappraisal of clinical outcome in adult medulloblastomas with emphasis on patterns of relapse. *Br J Neurosurg* 2010;24:460-467.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. (2013) Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligo-dendroglioma: lon-ter results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337
- Cairncross G, Wang M, Jenkins RB, et al. (2014) Benefeit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783.
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. (2014) Establishing Percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patient with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16:113-122.
- Chamberlain MC, Kim BT. Nivolumab for patients with recurrent glioblastoma progressing on bevacizumab.: a retrospective case series. . *J Neurooncol* 2017;133:561
- Friedman HS, Prados MD, When PY, et al. (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733.
- Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:951-957.
- Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, et al. (1999) Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurosurg*. 1999;45:61-67.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/kanser-istatistikleri/yillar/1026-2015-y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>
- Hegi M, Diserens AC, Gorlia T, et al. (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Eng J Med*. 2005;352:997-1003.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. (2009) IDH1 and IDH2 mutation in gliomas. *N Eng J Med*. 2009;360:765-773.
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:549-556.
- Lo SS, Cho KH, Hall WA, et al. (2001) Does the extent of surgery have an impact on the survival of patients who receive postoperative radiation therapy for supratentorial low-grade gliomas? *Int J Cancer* 2001; 96: 71-78
- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. (2013) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology* 2013;15:1-56.
- Pignati F, van den Bent M, Curran D, et al (2002). Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2076-2084
- Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, et al. (1996) Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38:872-879
- Russo C, Pellarin PA, Korshunov A, et al. (2012) Molecular subgroup of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123:465-472
- Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, et al. (2009) Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J Surg Res* 2009;156:340-351.
- Siegel, R.L.(2017) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7-30
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-466.

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. (2002) Prospective randomized trial of low versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma. Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation therapy Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2002; 0:2267-2276

Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. (2008) Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma. Result of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 2008; 109: 835-841.

Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1338-1345.

Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. (2012) Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial result of RTOG 9802. *J Clin Oncol.* 2012;30:3065-3070

Walker MD, Alexander E, Taylor HF, et al. (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49:333-343.

Wick W, Platten M, Meisner C, et al. (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707-715.

Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. (2017) Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377:1954

WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, Revised 4th ed., Louis DN et al, IARC, Lyon 2016

van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31: 344

van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. (2017) Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomized, open-label intergroup study. *Lancet* 2017;390:1645.

van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomized trial. *Lancet.* 2005;366:985-990

Bölüm 11

HEMATOLOJİK MALİGNİTELER

11a. Non Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Hilmi Erdem SÜMBÜL

Giriş

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), B-lenfositler, T-lenfositler veya doğal öldürücü (NK) hücrelerden kaynaklanan heterojen bir grup olan lenfoproliferatif hastalıklardır. NK / T hücreli lenfomalar çok nadirdir. 2015 yılında, yaklaşık 71.850 kişiye NHL teşhisi konuldu ve hastalık nedeniyle yaklaşık 19.790 ölüm oldu(Siegel & ark., 2015). NHL, yeni kanser vakalarının % 4'ünü ve kansere bağlı ölümlerin% 3'ünü oluşturup, kadın ve erkekler arasında yeni kanser vakaları arasında yedinci sırada yer alır(Siegel & ark., 2015). NHL insidansı 1970 ve 1995 arasında çarpıcı bir şekilde artmıştır. Bu artış kısmen insan immün yetmezlik virüsü (HIV) salgınına ve AIDS ile ilişkili NHL'nin gelişimine bağlanmıştır. Hastalık insidansındaki artışın çoğu altıncı ve yedinci dekatlarda gözlenmiştir; bu artış insidansının büyük bir kısmı, diğer nedenlerden kaynaklanan mortalitede önemli bir azalmanın olmasına bağlıdır.

Sınıflama

Non-Hodgkin lenfomalar, gerek morfolojileri gerekse de klinik özellikleri açısından heterojen bir grup kanserin ortak adıdır. Heterojenite lenfomaların sınıflamasına da yansımış ve günümüze kadar pek çok farklı sınıflama sisteminin yapılmasına neden olmuştur (Tablo 1). Günümüzde ise en sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2008 yılında yeniden düzenlenen ve hematopoietik lenfoid dokuları tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran sistemdir.

DSÖ 2008 sınıflamasında lenfomalar B hücreli, T/NK hücreli ve Hodgkin lenfoma olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir. B hücreli ve T/NK hücreli malign hastalıklar "prekürsör (öncül)" ve "olgun" olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Akut lenfoblastik lösemi, prekürsör B ve T lenfoma grubuna eklenmiştir. DSÖ sınıflaması içerdiği birçok alt grup ile oldukça karmaşık bir sınıflama sistemidir; bu haliyle klinikte kullanımı güçtür. Dolayısıyla özellikle non-Hodgkin lenfomalar günlük pratikte klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına göre "indolen (yavaş seyirli)" ve "agresif/çok agresif (hızlı seyirli)" olmak üzere 2 gruba ayrılarak takip edilmektedir.

Coğrafi bölgelere ve etiyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm lenfomaların yaklaşık %75'ini non-Hodgkin, %25'ini Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır (Cancer.org). Türkiye için bu oran yak-

Kaynakça

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Cancer Facts, erişim: 18.08.2013)
- Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCORE-5). *Lancet Haematol* 2015;2:481-91.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
- Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012;30:3848-53.
- Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30:3368-75.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32
- Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
- Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31:1506-13.
- Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480-4.
- Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:308-13.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-806.
- Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-27.
- Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma (Chronos-1). 4th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi, Lugano (Switzerland), 2017.
- Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-21.
- Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 2):49-54.
- Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-10.
- Meguro A, Ozaki K, Sato K, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk lymphoma* 2012;53:43-9.
- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8.
- Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-63.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1998;339:21-6.

Juwaid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.

Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica* 2017;102:356-63.

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-9.

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-32.

Wilson WH. Treatment strategies for aggressive lymphomas: what works? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2013;2013:584-90.

Robach E, Ustun C, Kallab A, et al. Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lymphoma failing salvage chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2235-6.

Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008;112:2228-32.

Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1217-24.

Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:217-27.

Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 2007;85:207-11.

Illerhaus G, Marks R, Muller F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 2009;20:319-25.

Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901.

Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766-72.

Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood* 2017;130:867-74.

Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.

Rai KR, Wasil T, Iqbal U, et al. Clinical staging and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:795-805.

Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2000;343:1910-6.

Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015;526:525-30.

Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010;24:2072-9.

Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1410-6.

Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia.

French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Engl J Med* 1998;338:1506-14.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-42.

Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.

Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873-83.

Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014;32:1236-41.

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37.

Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014;124:3841-9.

Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-76.

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-78.

Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:230-40.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:568-74.

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2014;370:997-1007.

Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):62-71.

Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3416-23.

Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4215-23.

Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-61.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAPplus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013;121:48-53.

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-93.

Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-9.

Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009;27:6101-8.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-60.

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-23.

Kruger WH, Hirt C, Basara N, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO).

Ann Hematol 2014;93:1587-97.

Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706-14.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine- rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-52.

Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944-53.

Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-44.

Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013;24:2892-7.

Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-16.

Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-23.

Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-9.

Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-5.

Ruskone-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-58.

Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2013;31:565-72.

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-32.

Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:89-94.

Kalpadakis C, Pangalis G, Vassilakopoulos T, et al. Splenic marginal zone lymphoma zone lymphoma (SMZL) treated with rituximab (R) monotherapy: a long term follow-up study on 104 patients. *Haematologica* 2017;181703.

Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-25.

Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014;124:1570-7.

Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:3664-70.

Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:8-14.

Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:129-34.

Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer* 2013;119:371-9.

Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013;31:104-10.

Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:664-70.

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504.

Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2013;90:195-201.

Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100-9.

O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1182-9.

Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:631-6.

Nademanee A, Palmer JM, Popplewell L, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1481-9.

Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high- dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:118-25.

Dodero A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus- lymphoma effect. *Leukemia* 2012;26:520-6.

Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007;48:521-5.

Gambacorti-Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:378.

11b. Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Ahmet Kürşad GÜNEŞ

Giriş

Hodgkin lenfoma; tüm lenfomaların %10'unu, erişkin kanserlerinin yaklaşık %0,6'sını oluşturan ve yüksek kür oranları ile seyreden bir hastalıktır. Bimodal bir yaş dağılımı gösteren Hodgkin lenfoma, en sık 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir pik yapar. Görülme sıklığı Avrupa toplumlarında 2,4/100.000 oranındadır. Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Patoloji preparatları Dünya Sağlık Örgütü son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (Swerdlow & ark.,2016). Klasik Hodgkin lenfomanın, histolojik açıdan; nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır. Alt tiplerin prognozları ve tedavi yönetimi açısından herhangi bir farkı yoktur. Klinik prezentasyon genellikle servikal veya supraklaviküler bölgede görülen ağrısız lenfadenopatidir (Follows & ark., 2014). Kemik iliği tutulumu konvansiyonel yöntemler ile %6 oranında tespit edilirken, PET-CT'de kemik iliği tutulum oranları daha yüksektir. B semptomları ise vakaların %25'inde görülmektedir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET-CT) öncelikli tercih olmakla birlikte, PET-CT'ye ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı boyun, toraks ve abdominopelvik CT yapılmalıdır (Cheson & ark.,2014). PET-CT incelemesi yapılmış hastalarda kemik iliği biyopsisine gerek yoktur (El-Galaly & ark., 2012). Hodgkin Lenfoma tedavisi, erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre hastalık olmak üzere 3 grupta incelenmektedir.

Erken Evre Hastalık (Evre I-II)

Modifiye Ann-Arbor sistemine göre evre I-II, erken evre hastalık olarak kabul edilmektedir. Erken evre hastalıkta tedavi ilişkili geç dönem mortalite ve morbiditeden kaçınabilmek adına kür sayıları ve radyoterapi dozu kısıtlanmaya çalışılmaktadır. Bu strateji uyarınca erken evre hastalarda risk belirlemesi, risk grubuna göre tedavinin doz ve sürelerinin ayarlanması önem arz etmektedir. Bu bağlamda erken evre hastalık tespit edildikten sonraki ilk basamak risk grubunu belirlemektir. Risk grubunun belirlenmesinde; EORTC-LYSA (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lymphoma Study Assosication), GHSG (German Hodgkin Study Group) ve NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kriterleri esas alınmaktadır. Bu kriterler tablo-1'de özetlenmiştir.

DeneySEL kollardan ilkinE 2xABVD sonrası PET negatif ise başka tedavi verilmemiş, ikinci kolda ise PET pozitif olan hastalara 20 Gy RT uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları henüz açıklanmamıştır.

HD17 (NCT01356680) erken evre kötü prognostik Hodgkin lenfomada GHSG tarafından yapılmakta olan bir çalışmadır. Kemoterapi olarak tüm hastalara 2xescBE-ACOPP+2xABVD uygulanmıştır. Tedavi sonrası PET çekilmiş, PET negatif olan grup, 30 Gy IFRT yada tedavisiz izlem olarak randomize edilmiştir. PET pozitif olan grup ise 30 Gy IFRT ya da 30 Gy INRT olarak randomize edilmiştir. Çalışma sonuçları henüz açıklanmamıştır.

Sonuç olarak, son yıllarda yapılan randomize çalışmalar ile hem erken evre hastalıkta hem de ileri evre hastalıkta tedavi yönetimi ile ilgili önemli değişiklikler olmuştur. Yeni ajanların da keşfi ile relaps refrakter hastalıkta yeni tedavi seçenekleri oluşmuştur. Hasta alımı devam eden yada hasta alımı kapanmış ancak sonucu açıklanmamış çalışma sonuçları da merakla beklenmektedir. Bu sonuçlara göre Hodgkin lenfoma tedavisinde bazı değişiklikler olabileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

- Allen, P.B. (2017). Frontline therapy for classical hodgkin lymphoma by stage and prognostic factors. Clin Med Insights Oncol. 2017 Sep 26;11:1179554917731072. doi: 10.1177/1179554917731072.
- Andre', M.P.E. (2017). Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol 2017; 35: 1786-1794.
- Ansell, S.(2015). PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-9.
- Ansell, S. (2016). A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039). Blood. 2016;128:183.
- Armand, P. (2016). Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol. 2016;34:3733-9.
- Armand, P. (2018). Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018; JCO.2017.76.0793.
- Bartlett, N.L. (2014). Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014;7:24.
- Bauer, K. (2011). "Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma." Cochrane Database Syst Rev(8): Cd007941.
- Borchmann, P. (2017). PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390: 2790-2802.
- Carde, P. (2016). Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2016 Jun 10;34(17):2028-36. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5648.
- Cassaday, R.D. (2017). Radiographic and high-throughput sequencing (HTS)-based response assessment after brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (rel/ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): updated results of a phase I/II trial. Blood. 2017; 130:2806.
- Chen, R.(2015). Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/ refractory Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Trans. 2015;21:2136-40.
- Chen, R. (2016). Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood.2016;128:1562-6.

- Chen, R. (2017). Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:2125–32.
- Cheson, BD. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
- Collins, G.P. (2014). Guideline on the management of resistant and relapsed classical Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol.* 2014 Jan;164(1):39–52. doi: 10.1111/bjh.12582.
- Connors, J.M. (2018). Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378:331–44.
- Eich, H.T. (2010). Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4199–4206.
- Eichenauer, D.A. (2017). Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017;18:1680–7.
- Eichenauer, D. A. (2018). "Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol.* 2018 May 23. doi: 10.1093/annonc/mdy080
- El-Galaly, T.C. (2012). Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 4508–4514.
- Engert, A. (2009). Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4548–4554.
- Engert, A. (2010). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 363, 640–652.
- Engert, A. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 379, 1791–1799.
- Ferne, C. (2017). ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017 Aug;81:45–55. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.005.
- Francisco, J.A. (2003). cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003;102:1458–65.
- Friedberg, J.W. (2017). Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged \geq 60 years with HL. *Blood.* 2017;130:2829–37.
- Gallamini, A. (2016) A phase 1/2 clinical trial of brentuximab-vedotin and bendamustine in elderly patients with previously untreated advanced Hodgkin lymphoma (HALO STUDY. NCT identifier: 02467946): preliminary report. *Blood.* 2016; 128:4154.
- Gopal, A.K. (2012). Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120: 560-8.
- Gopal, A.K. (2015). Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125:1236–43.
- Garcia-Sanz, R. (2016). Brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell transplant: a trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GEL-TAMO). *Blood.* 2016;128:1109.
- Hasenclever, D. (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506–1514.
- Herbaux, C. (2017). Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;129:2471–8.
- Herrera, A.F. (2017). Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;131:1183–94.
- Hoskin, P.J. (2009). Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 5390–5396.
- Johnson, P. (2016). Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374:2419–2429.

Josting, A. (2002). New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 221–230.

Keir, M.E. (2008). PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.

Marcais, A. (2013). Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1467-75.

Merli, F. (2016). Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1175-81. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4817.

Moskowitz, A.J. (2010). Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 116, 4934–4937.

Moskowitz, C.H. (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853–62.

O'Connor, O.A. (2018). Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:257–66.

Press, OW. (2016). US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucosepositron emission tomography imaging: southwest oncology group S0816. *J Clin Oncol*. 2016;34:2020–2027.

Radford, J.(2015). Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl JMed* 2015; 372: 1598 1607.

Skoetz, N. (2013) Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced stage Hodgkin's Lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10): 943-52.

Sureda, A. (2008). Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):455.

Sureda, A. (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310-7.

Swerdlow, SH. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.

Thomas, J. (2017). Comparison of 36 Gy, 20 Gy or no radiotherapy after six cycles of EBVP chemotherapy and complete remission in early stage Hodgkin lymphoma without risk factors: results of the EORTC–GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 100:1133–1145.

Timmerman, J.M. (2016). Checkmate 205 update with minimum 12-month follow up: a phase 2 study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128:1110.

Townsend, W. & Linch, D. (2012) Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*, 380, 836–847.

Tresckow, B. (2012). Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial.

Wang, Y. (2018). Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:57.doi:10.1186/s13045-018-0601-9

Younes, A. (2012) Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30: 2183-9.

Younes, A. (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1283–94.

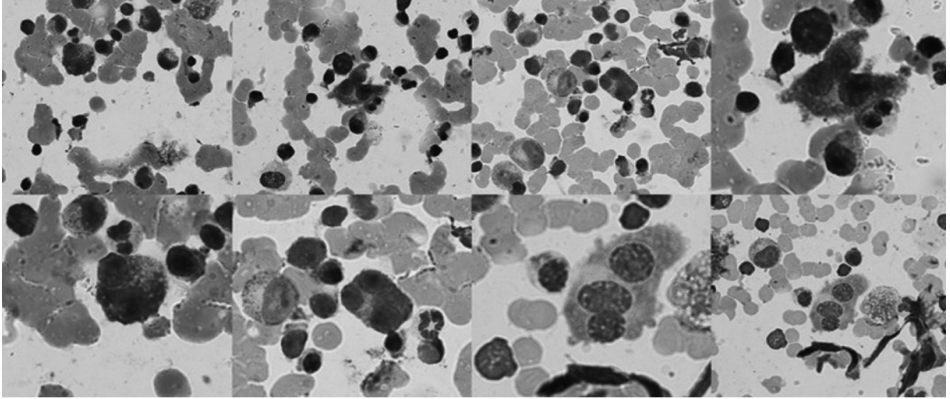
Zinzani, PL. (2016). Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1376–1385.

11c. Multipl Myelomda Güncel Tedaviler

Can ÖZLÜ

Giriş

Multipl Miyeloma (MM), kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin birikmesi ile karakterize olan, plazma hücrelerinin malign bir hastalığıdır (Resim 1) (Özlü & Ergene,2016). MM tüm kanserler arasında %1 oranında, hematolojik maligniteler arasında lenfomalardan sonra ikinci sıklıktadır (Palumbo& Anderson 2011, Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, & ark. 2016, Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2016). Dünya genelinde tahmini 5 yıllık prevalansı yaklaşık 230.000 hastadır (Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, & ark.2016). Tanı anında ortalama hasta yaşı 66-70 arasında değişmekle birlikte %37 oranında 65 yaş öncesinde tanı almakta, yalnızca %2 oranında 40 yaş altı MM bildirilmektedir (Palumbo& Anderson 2011, Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016). Bu derlemede, MM tedavisindeki başlıca hastalık yönetimini, tedavi yaklaşımlarını ve tedavide kullanılan ilaçları incelemeyi amaçladık.



Uzm Dr Can Özlü, S.B.Ü. Erzurum B.E.A.H. cozlu20@gmail.com

Multipl Myelom Doğal Seyir

Tüm MM hastalarındaki MM'a dönüş sürecinde monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) veya smolderingmyeloma (SMM) prekürsör görevi görmektedir. Premalign olan MGUS'dan MM' a dönüşümdeki bu süreç henüz tam bir netlik kazanmamıştır. MGUS yılda %1 oranında MM'a ilerler. Bazı hastalarda asemptomatik olan; fakat aktif hastalık öncesi evre olarak adlandırılan SMM tanıyı takiben ilk 5 yılda yılda% 10 oranında MM'a ilerler, sonraki 5 yılda yılda% 3 ve sonrasında% 1.5 oranlanlarında ilerlemesini sürdürür (Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, & ark.2014).

Subkutan bortezomibin daha az periferik nöropati yan etkisi yaptığı gösterilmiştir (Philippe Moreau, Halyna, V Pylypenko, Sebastian Grosicki & ark. 2010).

NCCN 2018 kılavuzu IgG monoklonal antikoru daratumumabın kırmızı kan hücre antikörleri ile etkileşimi nedeniyle oluşan cross-match sorunu için daratumumab öncesi tiplleme yapılmalı, aynı zamanda immun fiksasyonda diğer IgG kappa miyelomlu hastalarda tedavi yanıtı takibinde sorun oluşturabileceği göz önüne alınmalıdır.

ECOG yaptığı bir çalışmada düşük doz deksametazonun (haftada 40 mg) genel sağ kalım üzerine olumlu etkisini ve toksisiteyi minimize edici etkisini bildirmiştir (Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, &ark 2010)

Nüks miyelomda tedavi süresi henüz karara bağlanmamıştır ve parenteral proteazom inhibitörleri kullanan bazı rejimlerde, ciddi toksisite riskini en aza indirmek için stabil bir plato fazına ulaşıldığında tedaviyi durdurmak akılcı olabilir (S. Vincent Rajkumar 2018).

Kaynakça

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, &ark. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 335(2):91-97.

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, &ark (2017). Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, &ark (2012). Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1782-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1114138.

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A &ark. (2014) Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma *The new england journal of medicine* 371;(10)906-917 doi: 10.1056/NEJMoa1402551.

Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, &ark.(2011) Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 5. 117 (18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, &ark (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7

Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, &ark. (2017) Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, &ark. (2016). Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331.

Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, & ark. (2010) Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 375(9727):1721-1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.

Durie BG, Hoering A, Abidi MH &ark. (2016.) Bortezomib with lenalidomide and dexametasone versus lenalidomide and dexametasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S07779): A randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 389;519-527 doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.

Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, &ark.(2008) Autologous stem cell transplantation in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and impact of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc.* 83:1131-8. doi: 10.4065/83.10.1131.

Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, & ark (2010) Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010 28(9):1606-1610. doi:10.1200/JCO.2009.25.5356.

Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, &ark (2017). Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104

assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 4:e431-442. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30140-0.

Hulin C, Belch A, Shustik C, & ark (2016) Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 34:3609-3617. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7295.

Jantunen E, Kuittinen T, Penttilä K (2006) High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant.* 37(10):917-22.

JT Larsen, SK Kumar, A Dispenzieri, & ark (2013) Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma *Leukemia.* 27(4): 941-946. doi: 10.1038/leu.2012.296.

Kastritis E, Terpos E, Mouloupoulos L & ark (2013) Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 27(4):947-53. doi: 10.1038/leu.2012.309.

Kyle RA. (1978) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med.* 64(5):814-826.

Kyle RA, (1980) Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 302(24): 1347-1349.

Kyle, RA. (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group *British Journal of Haematology,* 121, 749-757 doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x

Kumar SK., Callander NS, Alsina M & ark. (2018) Multiple Myeloma, Version 3.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines *Natl Compr Canc Netw* 16(1):11-20 doi: 10.6004/jnccn.2018.0002)

Maral S., Albayrak M, Pala Ç. (2018) Multipl Myelomda Yeni Ajanlarla Güncel Tedavi Yaklaşımları *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2017(9):2 doi: 10.5799/jcei.433823

Mateos M-V, Hernandez M-T, Giraldo P, & ark (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369(5):438-447. doi: 10.1056/NEJMoa1300439.

Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, & ark (2017). Curative Strategy for High-Risk Smoldering Myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) As Induction Followed By HDT-ASCT, Consolidation with Krd and Maintenance with Rd. *ASH Congress oral presentation*

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, & ark. (2012) . Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1770-1781. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, & ark. (2017) Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.

Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, & ark. (2013) Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 121:4647-4654. doi: 10.1182/blood-2012-11-464503.

Mikhael JR, Dingli D, Roy V, & ark (2013) Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) Consensus Guidelines *Mayo Clin Proc.*88(4):360-376. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.

Moreau P, Pylypenko HV, Grosicki S, (2010) A Phase 3 Prospective Randomized International Study (MMY-3021) Comparing Subcutaneous and Intravenous Administration of Bortezomib In Patients with Relapsed Multiple Myeloma *blood.* 116 no. 21 312

mSMART.org(2018) https://www.msmart.org/s/Treatment-of-Newly-Diagnosed-Myelomav15_FINAL-rev4_rev2.pdf

National Comprehensive Cancer NetworkC (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 3.2018— November 22, 2017. www.nccn.org.)

Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, & ark. (2010) Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 619

Özlü C, Ergene Ü (2016) Bi-multilobulated plasma cells: aggressive for multiple myeloma? *Hematology & Transfusion International Journal*2(5):95. doi: 10.15406/htij.2016.02.00048)

Palumbo A, Anderson K.(2011) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 364(11):1046-1060. doi: 10.1056/NEJMra1011442.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, & ark. (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 33 (26):2863-2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, &ark. (2016). Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754–766 doi: 10.1056/NEJMoa1606038.

Palumbo A, Hajek R, Delforge M, &ark. (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1759–1769. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.

Rajan AM, Rajkumar SV. (2015) Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood. Cancer J.* 2015;5:e365. doi: 10.1038/bcj.2015.92.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, &ark. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15 (12): 538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, &ark. (2006) A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Blood* 108:Abstract 799.

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, &ark (2010). Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 11(1):29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0

Rajkumar SV, Larson D, Robert M.S. &ark (2011) Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma *The New England Journal of Medicine* 265(5);474-475 doi:10.1056/NEJMc1106428

Rajkumar SV (2018) Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management *Am J Hematol.* 93:1091–1110. doi: 10.1002/ajh.25117

Ruzafa JC, Merinopoulou E, Baggaley RF, &ark. (2016) Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 25(8)871–879. doi: 10.1002/pds.3927.

Shohei Andoh Tomiteru Togano Satoru Itoi &ark. (2017) Efficacy and Safety of VTD-PACE Regimen in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia* 17(1)57 doi:10.1016/j.clml.2017.03.104

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2016) Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 216(30); 66:7. doi: 10.3322/caac.21332.

Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, &ark (2012) Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HO-VON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30:2946–2955. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6820.

Stadtmauer A, Pasquini C, Blackwell B, &ark. (2016). Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance, tandem Autohct with len maintenance and Autohct with Len maintenance for upfront treatment of patients with multiple myeloma: primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood.* 128(22):LBA-1.

Stewart AK. (2009) Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. *Blood;*113(14):3135–3136.

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, &ark. (2016) 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* doi: 10.3322/caac.21357.

Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2016) ISBN: 978-605-4334-69-8 Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ekim 2016 Galenos Yayın evi

Waldenstrom J. (1960-1961) Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* (56) 211-231.

Bölüm 12

PRİMERİ BİLİNMEYEN KANSERLER

Ertuğrul BAYRAM¹

Giriş

Primeri bilinmeyen kanserler (PBK); primer odağı tespit edilemeyen biyopsi ile tanı konan metastatik kanserler olarak tanımlanır. Tüm kanserlerin % 3–5'ini PBK'lar oluşturur ve insidansı sırasıyla USA için 7–12/100000, Avustralya için 18–19/100000, Hollanda için 5–7/100000 ve İsveç için 4–6 /100000'dir. En sık görülen kanserler sıralamasında sekizinci sırada yer alır ve kansere bağlı ölüm sıklığına bakıldığında dördüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekte ve ortalama tanı yaşı 65 'tir. PBK'ların %2.8'i aileseldir ve klinik takipleri sırasında yaklaşık %30'nun primer odağı bulunabilir. Postmortem analizlerle de %20-50 oranda primer odağı saptanabildiği bilinmektedir.

Etiyopatogenezi halanet olarak bilinmemektedir. Metastaz yapan odağın çok küçük olması, metastaz yaptıktan sonra primer odağın kaybolması, spontan regresyonu veya migrasyonu, pluriyotente kök hücrelerden köken alan bir odağın bulunması gibi teoriler ortaya atılmıştır.

Bu tümörlerin ayrıntılı değerlendirilmesinde en sık göze çarpan genetik değişiklikler şöyle sıralanabilir:

1. Anöploid tümör hücrelerinin hakimiyeti
2. RAS ve Myc mutasyonları ile, Her-2 overekspresyonunun vakaların 1/3'ünde yüksek olması
3. EGFR, PDGFR, MET, c-KIT overekspresyonu vakaların %15'inde olması
4. P53 mutasyonu %25-50 oranında görülmesi
5. VEGFRS ve MMP ekspresyonunun sık olması
6. Dolaşan tümör hücrelerinin hastaların yarısından fazlasında olması
7. Mutasyon sıklığının %30 olması (solid tümörler için %4)

Eşlik eden sitogenetik anomaliler ise bazı tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Bunların en yaygın görülenleri:

1. t(11;22): Periferik nöroepitelyoma, desmoplastik small round cell tümör, Ewing's sarkoma
2. t(15;19) BRDA-NUT onkogeni çocuk ve gençlerde orta hat karsinomları

¹Uzm Dr., Ağrı Devlet Hastanesi, ertugrubayram84@gmail.com

Kaynakça

1. DeVita VT et al. 2011; 2.Greco FA et al. CA Cancer J Clin 1992; 3.Pavlidis N et al. AnnOncol 2003; 4. Pavlidis N et al. Eur J Cancer 2003; 5.Pavlidis N et al. AnnOncol 2010; 6.NCCN v1.2013
2. Bugat R et al. Br J Cancer 2003; 2. Siegel R et al. N CA Cancer J Clin 2012; 4. Hemminki K et al. J ClinOncol 2011; 6. Blaszyk H et al. APMIS 2003; 7.Pavlidis N et al Lancet 2012; 9. N. Pavlidis et al. AnnOncol 2010; 8.NCCN v1.2013
3. Culine S et al. Semin Oncol 2009; 2.Hainsworth JD et al. Semin Oncol 2009; 3. Lenzi R et al. J ClinOncol 1997.
4. Siegel R et al. N CA Cancer J Clin 2012; N. Pavlidis et al. AnnOncol 2010; 3.NCCN v1.2013
5. Hedley DW et al. Eur J CancerClinOncol 1985; 2.Pentheroudakis G et al. Oncologist 2007; 3.Bender RA et al. Semin Oncol 2009;4. Stella GM et al. Hum Mutat 2011. 5.Pentheroudakis G et al. AnnOncol 2011Hedley DW et al. Eur J CancerClinOncol 1985; 2.Pentheroudakis G et al. Oncologist 2007;
6. Bender RA et al. Semin Oncol 2009;4. Stella GM et al. Hum Mutat 2011. 5.Pentheroudakis G et al. AnnOncol 2010
7. N. Pavlidis& G. Pentheroudakis. AnnOncol 2010; 2. NicholasPavlidis& George PentheroudakisLancet 2012
8. Vassilis G et al. CancerTreatRev 2009
9. Federico A. Monzon&Tracie J. Koen.ArchPatholLabMed. 2010, 2. NicholasPavlidis& George PentheroudakisLancet 2012