

KANSERDE TAKİP

Editör
Abdullah SAKİN



© Copyright 2025

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 978-625-375-537-9
Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı Kanserde Takip
Yayıncı Sertifika No 47518

Editör Abdullah SAKİN
ORCID iD: 0000-0003-2538-8569
Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık

Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN
Bisac Code MED062000
DOI 10.37609/akya.3716

Kütüphane Kimlik Kartı
Kanserde Takip / ed. Abdullah Sakin.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
910 s. : tablo, şekil. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253755379

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

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

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Günümüz tıp biliminin en karmaşık ve dinamik alanlarından biri olan onkoloji, son yıllarda eşi benzeri görülmemiş bir hızla ilerlemektedir. Moleküler biyolojideki çığır açan keşifler, yeni nesil tanı yöntemleri ve hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesi, kanser tedavisinin çehresini tamamen değiştirmiştir. Eskiden ölümcül kabul edilen birçok kanser türü için artık anlamlı sağkalım uzamaları ve hatta tam remisyonlar mümkün hale gelmiştir. Ancak bu başarılar, tedavinin sona ermesiyle birlikte sona ermektedir. Aksine, iyileşen veya kronik bir hastalık haline gelen kanserle yaşayan hasta popülasyonunun artması, tedavi sonrası takip ve yaşam kalitesi yönetiminin kritik önemini daha da belirgin hale getirmiştir.

"Kanserde takip" başlıklı bu eser, tam da bu ihtiyaca yanıt vermek üzere, kanser tedavisinde ulaşılan bu yeni çağın gerekliliklerini göz önünde bulundurarak hazırlanmıştır. Amacımız, primer tedavi süreçlerini tamamlamış kanser hastalarının multidisipliner takibine yönelik, kanıta dayalı, güncel ve pratik bir rehber sunmaktır. Bu kitap, sadece bir derleme olmanın ötesinde, her bir kanser türü için evresine özel olarak tasarlanmış detaylı takip algoritmaları sunarak klinisyenlere karar alma süreçlerinde güçlü bir destek olmayı hedeflemektedir. Literatürdeki en güncel bilimsel makalelerle desteklenen bu algoritmalar, global klinik uygulama kılavuzlarının ışığında, hasta güvenliğini ve en iyi tedavi sonuçlarını önceleyen bir yaklaşımla oluşturulmuştur.

Kanser tedavisinin ardından hastaların karşılaştığı zorluklar yalnızca kanserin nüks riskiyle sınırlı değildir. Tümörün kendisinin veya uygulanan agresif tedavi yöntemlerinin neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini derinden etkileyebilir. Bu eser, bu tür komplikasyonların (örneğin, kardiyak toksisite, periferik nöropati, yorgunluk, sindirim sistemi sorunları, psikolojik etkiler) erken tespiti, etkili tedavi yönetimi ve uzun dönem takibi konusunda kapsamlı bilgiler sunmaktadır. Her bir komplikasyon için güncel kılavuzlar ve uzman görüşleri eşliğinde pratik çözümler ve yönetim stratejileri detaylandırılmıştır. Zira, başarılı bir kanser tedavisinin ardından hastanın konforlu ve sağlıklı bir yaşam sürmesi, tedavi başarısının ayrılmaz bir parçasıdır.

Bu kitabın bir diğer temel amacı ise, önleyici sağlık ve yaşam tarzı değişikliklerinin kanser sonrası dönemdeki önemini vurgulamaktır. Beslenme, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörlerinin kanser nüksü, ikincil kanserler ve genel sağlık üzerindeki etkileri, bilimsel kanıtlarla desteklenerek okuyuculara sunulmuştur. Hastaların kendi sağlıklarına aktif olarak katılımını teşvik etmek ve daha sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemelerine yardımcı olmak, bu kitabın temel felsefelerinden biridir.

Bu eser, onkoloji alanında çalışan hekimler (tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, cerrahi onkologlar), asistan hekimler, hemşireler, diyetisyenler, fizyoterapistler ve kanser hastası takibinde yer alan tüm sağlık profesyonelleri için bir başvuru kaynağı olmayı amaçlamaktadır. Aynı zamanda, kendi hastalığı hakkında daha fazla bilgi edinmek ve tedavi sonrası süreçleri daha bilinçli yönetmek isteyen hastalara ve yakınlarına da değerli bir rehberlik sunacağına inanıyoruz.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm değerli yazarlara sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların bilgi birikimi, özverili çalışmaları ve titiz yaklaşımları sayesinde, bu kapsamlı kitabın hayata geçirilmesi mümkün olmuştur. Kansere karşı verilen bu uzun soluklu mücadelede, bilimin ve insanlığın umudu hiçbir zaman tükenmeyecektir. Bu kitabın da, bu umuda küçük de olsa bir katkı sağlaması dileğiyle...

Saygılarımızla,

Dr. Abdullah SAKIN

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 BAŞ VE BOYUN TÜMÖRLERİ

Bölüm 1	Oral Kavite Kanseri 3 <i>Şermin DİNÇ SONUŞEN</i>
Bölüm 2	Orofarenks Kanseri 9 <i>İbrahim BİLEN</i>
Bölüm 3	Larenks Kanseri 13 <i>Ömer Faruk KUZU</i>
Bölüm 4	Nazofarenks Kanseri 19 <i>Özden DEMİR</i>
Bölüm 5	Hipofarenks Kanseri 29 <i>Hülya ODABAŞI BÜKÜN</i>
Bölüm 6	Tükürük Bezi Kanseri 37 <i>Harun MUĞLU</i>

KISIM 2 TORASİK KANSERLER

Bölüm 7	Erken ve Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 45 <i>Abdülkadir KOÇANOĞLU</i>
Bölüm 8	Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 53 <i>Pınar ÇOBAN EŞDUR</i>
Bölüm 9	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 59 <i>Ayberk BAYRAMGİL</i>
Bölüm 10	Timoma ve Timik Karsinom 73 <i>Orçun CAN</i>
Bölüm 11	Akciğer Nöroendokrin Tümörleri 87 <i>Seval ORMAN</i>

Bölüm 12	Malign Mezotelyoma103 <i>Nadiye SEVER</i>
----------	---

KISIM 3 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLER

Bölüm 13	Özefagus Kanseri 113 <i>Mahmut KARA</i>
----------	---

Bölüm 14	Gej ve Mide Kanseri 121 <i>Azer GÖKMEN</i>
----------	--

Bölüm 15	Pankreas Kanseri 137 <i>Zeliha BİRSİN</i>
----------	---

Bölüm 16	Hepatosellüler Kanser143 <i>Yunus Emre ALTINTAŞ</i>
----------	---

Bölüm 17	Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri149 <i>Aykut TURHAN</i>
----------	---

Bölüm 18	İnce Barsak Kanseri 155 <i>Hamit BAL</i>
----------	--

Bölüm 19	Apendiks Tümörleri 169 <i>Nisanur SARIYAR BUSERY</i>
----------	--

Bölüm 20	Erken ve Lokal İleri Kolon Kanseri 177 <i>Selin CEBECİ</i>
----------	--

Bölüm 21	Metastatik Kolon ve Rektum Kanseri 183 <i>Nurbanu ORHAN</i>
----------	---

Bölüm 22	Erken ve Lokal İleri Rektum Kanseri215 <i>Merve ÖZKAN</i>
----------	---

Bölüm 23	Anal Kanser 225 <i>Doğan BAYRAM</i>
----------	---

Bölüm 24	Gastrointestinal ve Pankreatik Nöroendokrin Tümörler 233 <i>Erdem SÜNGER</i>
----------	--

Bölüm 25	Gastrointestinal Stromal Tümör241 <i>Hayriye TANİN DEMİRCİ</i>
----------	--

KISIM 4 MEME KANSERİ

Bölüm 26	Erken ve Lokal İleri Meme Kanseri 255 <i>Özge YALICI</i>
Bölüm 27	Metastatik Meme Kanseri 275 <i>Pınar PEKER</i>
Bölüm 28	Meme Karsinoma İn Situ 289 <i>Ezgi TÜRKOĞLU</i>

KISIM 5 GENİTOÜRİNER KANSERLER

Bölüm 29	Renal Hücreli Karsinom 295 <i>Salih TÜNBEKİCİ</i>
Bölüm 30	Renal Pelvis ve Üreter Kanseri 307 <i>Vali ALİYEV</i>
Bölüm 31	Mesane Kanseri 313 <i>Mürsel SALİ</i>
Bölüm 32	Prostat Kanseri 321 <i>Oğuzcan ÖZKAN</i>
Bölüm 33	Penis ve Üretra Kanseri 335 <i>Salih KARATLI</i>
Bölüm 34	Testis Kanseri 341 <i>Eyüp ÇOBAN</i>

KISIM 6 JİNEKOLOJİK KANSERLER

Bölüm 35	Over ve Tuba Kanserleri 357 <i>Zeynep ALTUNDAĞ DERİN</i>
Bölüm 36	Endometrium Kanseri 363 <i>Ömer Faruk ELÇİÇEK</i>
Bölüm 37	Serviks Kanseri 371 <i>Melek ÖZDEMİR</i>

Bölüm 38	Vulva ve Vajen Kanseri.....	379
	<i>Jamshid HAMDARD</i>	
Bölüm 39	Primer Peritoneal Kanserler	385
	<i>Tanju KAPAĞAN</i>	
Bölüm 40	Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi.....	393
	<i>Gülhan DİNÇ</i>	
Bölüm 41	Overin Germ Hücreli ve Seks Kord-Stromal Tümörleri.....	401
	<i>Ahmet Emin ÖZTÜRK</i>	
Bölüm 42	Uterin Sarkom	407
	<i>Altay ALİYEV</i>	
Bölüm 43	Borderline Over Tümörler	411
	<i>Elif SERTESEN ÇAMÖZ</i>	

KISIM 7 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Bölüm 44	Glioma, Astrositoma ve Oligodendroglioma	417
	<i>Alperen Akansel ÇAĞLAR</i>	
Bölüm 45	Meningioma-Medulloblastoma-Ependimoma	423
	<i>Aslı GEÇGEL</i>	

KISIM 8 MELANOMA, SARKOMA VE CİLT KANSERLERİ

Bölüm 46	Melanom Dışı Cilt Kanserleri.....	437
	<i>Mert ERCİYEŞTEPE</i>	
Bölüm 47	Melanoma.....	441
	<i>Alper COŞKUN</i>	
Bölüm 48	Yumuşak Doku Sarkomları	451
	<i>Nargiz MAJİDOVA</i>	
Bölüm 49	Kemik Tümörleri	457
	<i>Erkam KOCAASLAN</i>	
Bölüm 50	Kaposi Sarkomu	463
	<i>Güner AKGÜNER</i>	

KISIM 8 LENFOMALAR

Bölüm 51	B Hücreli Lenfoma <i>Oğuzhan YILDIZ</i>	469
Bölüm 52	T Hücreli Lenfoma <i>Sedat YILDIRIM</i>	485
Bölüm 53	Hodgkin Lenfoma <i>Nurgül YAŞAR</i>	491

KISIM 10 DİĞER KANSERLER

Bölüm 54	Tiroit ve Paratiroit Tümörleri..... <i>Abdussamet ÇELEBİ</i>	509
Bölüm 55	Adrenokortikal Karsinom <i>Yıldız GARİP BİLEN</i>	521
Bölüm 56	Primeri Bilinmeyen Kanser <i>Buket ŞAHİN ÇELİK</i>	531

KISIM 11 TÜRÖR VEYA TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ GELİŞEN SEMPTOMLARIN TESPİTİ, TEDAVİ YÖNETİMİ VE TAKİBİ

Bölüm 57	Bulantı ve Kusma <i>Semra TAŞ</i>	545
Bölüm 58	Ağrı..... <i>Serkan YAŞAR</i>	557
Bölüm 59	Periferik Nöropati <i>Müge KURUL YENİAY</i>	567
Bölüm 60	Kemik Kaybı ve Osteoporoz <i>Özgür HAN</i>	575
Bölüm 61	Baş ve Boyun, Mukozal, Diş ve Yumuşak Doku Sorunları..... <i>Sait KİTAPLI</i>	587
Bölüm 62	Kanser Tedavilerine Bağlı Cilt Toksisitesi <i>Bahadır KÖYLÜ</i>	603

Bölüm 63	Lenfödem.....	619
	<i>Enes YEŞİLBAŞ</i>	
Bölüm 64	Kalp Sorunları ve İlaç Kaynaklı Kardiyak Toksite.....	635
	<i>Gamze SERİN ÖZEL</i>	
Bölüm 65	Derin Ventrombozu/Pulmoner Emboli	645
	<i>Atilla ÇİFTÇİ</i>	
Bölüm 66	Kanser İlişkili Yorgunluk.....	653
	<i>Mustafa SEYYAR</i>	
Bölüm 67	Kanser Hastalarında Uyku Bozuklukları	665
	<i>Oğuzcan KINIKOĞLU</i>	
Bölüm 68	Kanser Hastalarında Bilişsel İşlev Bozukluğu	675
	<i>Eyyüp ÇAVDAR</i>	
Bölüm 69	Depresyon ve Anksiyete.....	687
	<i>Ezel GEDİK</i>	
Bölüm 70	Göz Sorunları	697
	<i>Kübra AKKAYA</i>	
Bölüm 71	Endokrin Sistem Sorunları	709
	<i>Ali Kaan GÜREN</i>	
Bölüm 72	Cinsel İşlev Bozukluğu	721
	<i>Halil İbrahim ELLEZ</i>	
Bölüm 73	Fertilite.....	729
	<i>Maral Martin MILDANOĞLU</i>	
Bölüm 74	Ürolojik Sorunlar.....	735
	<i>Faruk Recep ÖZALP</i>	
Bölüm 75	Gastrointestinal Sistem Sorunları	745
	<i>Feride YILMAZ</i>	
Bölüm 76	Kanser Hastalarında Solunum Yolları Problemleri	773
	<i>Nurullah İLHAN</i>	
Bölüm 77	İkincil Kanserlerin Taranması.....	787
	<i>Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU</i>	
Bölüm 78	Hastalar ve Aile Üyeleri İçin Yeni Kanserlerin Önlenmesi ve Erken Tespiti (Kanser Taraması)	793
	<i>Çiğdem YILDIRIM</i>	

Bölüm 79 Geriatrik Hasta Takibi 811
Mehmet Haluk YÜCEL

Bölüm 80 İstihdam ve İşe Dönüş..... 817
Burak PAÇACI

KISIM 12 TAKİPTE ÖNLEYİCİ SAĞLIK YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Bölüm 81 Kanser ve Fiziksel Aktivite 825
Eda ÇALIŞKAN YILDIRIM

Bölüm 82 Kanser Hastalarında Beslenme Durumu ve Vücut Kompozisyonu Değerlendirmesi..... 835
İvo GÖKMEN

Bölüm 83 Stres Yönetimi 855
Mustafa Alperen TUNÇ

Bölüm 84 Alkol ve Kanser 861
Vedat Buğra EROL

Bölüm 85 Sigarayı Bırakma..... 869
Muhammed Fatih SAĞIROĞLU

Bölüm 86 Aşılar, Aşılama, Enfeksiyonlar 875
Neslihan HATUNOĞLU

Bölüm 87 Vitamin ve Takviye İlaç Kullanımı 881
Merve KÖSE

YAZARLAR

Dr. Güner AKGÜNER

Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Kübra AKKAYA

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Altay ALİYEV

Liv Bona Dea Hospital, Onkoloji Bölümü

Dr. Vali ALİYEV

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Yunus Emre ALTINTAŞ

Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi
Medikal Onkoloji

Dr. Hamit BAL

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Doğan BAYRAM

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji

Dr. Ayberk BAYRAMGİL

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Elif HAZNEDAROğLU BENLİOğLU

Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, MD-
PhD,

Dr. İbrahim BİLEN

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Yıldız GARİP BİLEN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Zeliha BİRSİN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dr. Nisanur SARIYAR BUSERY

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Dr. Hülya ODABAŞI BÜKÜN

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Orçun CAN

Acıbadem Maslak Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Sarıyer

Dr. Selin ÇEBECİ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dr. Alper COŞKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek
İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Birimi

Dr. Elif SERTESEN ÇAMÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman
Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Dr. Eyyüp ÇAVDAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Dr. Alperen Akansel ÇAğLAR

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir
Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Abdussamet ÇELEBİ

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Buket ŞAHİN ÇELİK

Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Atilla ÇİFTÇİ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Dr. Eyüp ÇOBAN

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Özden DEMİR

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Hayriye TANİN DEMİRCİ

Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Zeynep ALTUNDAĞ DERİN

Etlık Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Gülhan DİNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dr. Halil İbrahim ELLEZ

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Mert ERCİYEŞTEPE

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Vedat Buğra EROL

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Pınar ÇOBAN EŞDUR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Ezel GEDİK

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Aslı GEÇGEL

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Azer GÖKMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi

Dr. İvo GÖKMEN

Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Ali Kaan GÜREN

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Jamshid HAMDARD

Medipol Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Özgür HAN

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Neslihan HATUNOĞLU

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Dr. Nurullah İLHAN

İstanbul Sancaktepe Şehit Prof.Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Tanju KAPAĞAN

Çorlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Mahmut KARA

Van Yüzüncü yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Salih KARATLI

Ankara Etlık Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Oğuzcan KINIKOĞLU

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Sait KİTAPLI

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Erkam KOCAASLAN

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Abdülkadir KOÇANOĞLU

Ankara Atatürk Sanatoryum E.A.H.

Dr. Ömer Faruk KUZU

Çankırı Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Merve KÖSE

Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Bahadır KÖYLÜ

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD.

Dr. Nargiz MAJİDOVA

VM Medicalpark Maltepe Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Maral Martin MILDANOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Harun MUĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Nurbanu ORHAN

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Seval ORMAN

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Faruk Recep ÖZALP

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Onkoloji BD.

Dr. Melek ÖZDEMİR

Denizli Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

Dr. Gamze SERİN ÖZEL

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Merve ÖZKAN

Burdur Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Oğuzcan ÖZKAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Ahmet Emin ÖZTÜRK

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Burak PAÇACI

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Pınar PEKER

Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Mürsel SALI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Muhammed Fatih SAĞIROĞLU

Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Nadiye SEVER

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Mustafa SEYYAR

Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Şermin DİNÇ SONUŞEN

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Erdem SÜNGER

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Semra TAŞ

Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Mustafa Alperen TUNÇ

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Aykut TURHAN

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Salih TÜNBEKİCİ

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Ezgi TÜRKOĞLU

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji

Dr. Özge YALICI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Öğr. Gör. Nurgül YAŞAR

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç
Hastalıkları AD.

Dr. Serkan YAŞAR

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Müge KURUL YENİAY

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Enes YEŞİLBAŞ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Eda ÇALIŞKAN YILDIRIM

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Sedat YILDIRIM

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Çiğdem YILDIRIM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Oğuzhan YILDIZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Feride YILMAZ

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Dr. Mehmet Haluk YÜCEL

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

ORAL KAVİTE KANSERLERİ

Şermin DİNÇ SONUŞEN¹

GENEL BİLGİLER

Oral kavite; dudakların iç kısmı, sert ve yumuşak damak, retromolar trigon, dilin ön 2/3'ü, diş ve diş etleri, bukkal mukoza, ağız tabanını kapsayan bölgedir. Isırma, çiğneme, yutkunma, tükürük salgılama, tat alma, konuşma, soluma gibi işlevleri yerine getirebilmesi ancak farklı anatomik yapıların ahenk içinde çalışması ile gerçekleşebilmektedir.

Oral skuamoz hücreli karsinom oral kavitenin tüm malign neoplazilerinin %80-90'ını oluşturan en yaygın oral malignitedir (1). Daha nadir olarak minör tükürük bezi tümörleri, sarkomlar, mukozal melanom, odontojenik tümörler, lenfomalar, metastatik tümörler görülebilir (2-7). Bu bölümde ağırlıklı olarak skuamoz hücreli kansere değinilecektir. Oral kavite kanserlerinin büyük çoğunluğu dil ve ağız tabanı yerleşimlidir (8).

Global kanser istatistikleri 2022 verilerine göre dudak ve oral kavite kanserlerinin insidansı 16.sırada olup %69'u erkek olan 389,485 yeni tanı bildirilmiştir, mortalitede 15.sırada yer almaktadır (9).

Bu bölümde, oral kavite kanseri hastalarında takibin önemi, klinik rehberler ve literatüre dayalı önerilen takip stratejileri ele alınacaktır. Tablo 1'de, oral kavite kanseri hastalarında önerilen takip sık-

lıkları, yapılması gereken testler ve değerlendirilmesi gereken durumlar özetlenmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara ve alkol kullanımı başta olmak üzere kötü ağız hijyeni, beslenme şekli, immünsüpresyon, tütün çiğneme, enfiye, Betel cevizi çiğneme alışkanlığı, alkol içeren ağız gargarası kullanılması, inflamatuvar dil rahatsızlıkları risk faktörleri arasındadır (10-18). HPV enfeksiyonu ile ilişkisi orofarengeal kanserler kadar güçlü değildir (19).

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Hastalar ağız içinde geçmeyen yara, ağrı, ağızda kötü koku, dişlerde sallanma, tam oturmeyen protezler, kanama, konuşmada bozulma, boyun şişliği, kilo kaybı, disfaji, odinofaji şikayetleri ile başvurabilir.

Tanıda ve takipte hastaların muayenesi önem taşımaktadır. Primer lezyonun öyküsü, sigara kullanımı ve olası diğer etyolojik faktörler sorgulanmalıdır. Takip eden hekim ve diş hekimi tarafından oral kavite ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenksin fiberoptik incelenmesi için kulak

¹ Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dincsermin@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0624-1462

Yaşam Kalitesi, Estetik Endişeler, Anksiyete ve Depresyon

Hastalığın kendisi ve uygulanan tedaviler çiğneme, yutma, tat alma, yemekten zevk alma, konuşma gibi temel işlevleri etkileyerek, dış görünümünü değiştirerek, fiziksel, duygusal ve sosyal becerilerini kısıtlayarak yaşam kalitesini düşürebilir (41).

Baş boyun kanseri tanısı almış hastalarda anksiyete ve depresyon yaygındır, tedavinin tamamlanmasından beş yıl sonra sağ kalanların yaklaşık %30'unda bildirilmiştir (42). Takiplerde ruhsal iyilik hali sorgulanmalı, hastanın psikolog ve gerçeğinde psikiyatrist tarafından muayenesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and etiology. *Periodontol* 2000. 2011;57:19–37. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x
- Strick MJ, Kelly C, Soames JV, et al. Malignant tumours of the minor salivary glands a 20 year review. *Br J Plast Surg* 2004;57(7): 624-31. doi:10.1016/j.bjps.2004.04.017.
- Carvalho WRS, Souza LL, Pontes FSC, et al. A multicenter study of oral sarcomas in Brazil. *Oral Dis* 2020;26(1):43-52. doi: 10.1111/odi.13211.
- Nisi M, Izzetti R, Gennai S, et al. Oral Mucosal Melanoma. *J Craniofac Surg*. 2022;33(3):830-834. doi:10.1097/SCS.00000000000008054
- Johnson NR, Gannon OM, Savage NW. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *J Invest Clin Dent* 2014;5(1):9-14. doi: 10.1111/jicd.12044.
- Guevara-Canales JO, Morales-Vadillo R, de Faria PEA. Systematic review of lymphoma in oral cavity and maxillofacial region. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;24(3):245-50.
- Lopes AM, Freitas F, Vilares M. Metastasis of malignant tumors to the oral cavity: Systematic review of case reports and case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023;124(1S):101330. doi:10.1016/j.jormas.2022.11.006
- Stepan KO, Mazul AL, Larson J, et al. Changing Epidemiology of Oral Cavity Cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168(4):761-768. doi:10.1177/01945998221098011.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679-90. doi:10.1093/aje/kwt029.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*.1988;48(11):3282-7.
- Hashim D, Sartori S, Brennan P, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1619-25. doi:10.1093/annonc/mdw224.
- Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2008;122(10):2330-6. doi: 10.1002/ijc.23319.
- Purgina B, Pantanowitz L, Seethala RR. A Review of Carcinomas Arising in the Head and Neck Region in HIV-Positive Patients. *Patholog Res Int*. 2011;2011:469150. doi:10.4061/2011/469150.
- AB Wyss, M Hashibe, YCA Lee, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016;184(10):703-716. doi:10.1093/aje/kww075.
- Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1433-43. doi:10.1002/ijc.28643.
- Boffetta P, Hayes RB, Sartori S, et al. Mouthwash use and cancer of the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(4):344-8. doi:10.1097/CEJ.0000000000000179.
- Tota JE, Engels EA, Lingen MW, et al. Inflammatory Tongue Conditions and Risk of Oral Tongue Cancer Among the US Elderly Individuals. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1745-1753. doi:10.1200/JCO.23.00729.
- Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*. 2007;110(7):1429-35. doi:10.1002/cncr.22963.
- Prehn RB, Pasic TR, Harari PM, et al. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119(6):62833. doi:10.1016/S01945998(98)70024-5.
- Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. *Head Neck*. 1998;20(7):614-8.
- NCCN guidelines. Head and Neck Cancers Version 1.2025. [online] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437> [Accessed: 30th December 2024]
- Ridge JA, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Lip and oral cavity. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.79
- Eskander A, Dziegielewska PT, Patel MR, et al. Oral Cavity Cancer Surgical and Nodal Management: A Review From the American Head and Neck Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;150(2):172-178.
- National cancer institute SEER program cancer statistics: oral cavity and pharynx cancer. [online] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> [Accessed 30th December 2024]

26. Pignon JP, le Maître 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;92(1):4-14.
27. León X, García J, López M, et al. Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumour. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020;71(1):9-15.
28. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:421-432.
29. Imbimbo M, Alfieri S, Botta L, et al. Surveillance of patients with head and neck cancer with an intensive clinical and radiologic follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(4):635-642.
30. Caini S, Riccio MD, Vettor V, et al. Post-diagnosis smoking cessation and survival of patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. 2022;127(11):1907-1915. doi: 10.1038/s41416-022-01945-w.
31. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-2931. doi: 10.1002/cam4.1221.
32. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1061-79. doi:10.1007/s00520-010-0837-6.
33. Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(6):516-26. doi:10.1111/coa.12488.
34. Pitak-Arnnon P, Sader R, Dhanuthai K, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(10):1123.
35. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, et al. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients.* 2015;27;7(4):2145-60. doi:10.3390/nu7042145.
36. Lin YS, Jen YM, Lin JC. Radiation-related cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2002;95(2):404.
37. Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, et al. Swallowing and tongue function following treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Speech Lang Hear Res.* 2000;43(4):1011.
38. Hutcheson KA, Barringer DA, Rosenthal DI, et al. Swallowing outcomes after radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(2):178.
39. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):23.
40. Tsai KY, Liao SF, Chen KL, et al. Effect of early interventions with manual lymphatic drainage and rehabilitation exercise on morbidity and lymphedema in patients with oral cavity cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(42):e30910. doi:10.1097/MD.00000000000030910.
41. Valdez JA, Brennan MT. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent Clin North Am* 2018;62(1):143-154. doi:10.1016/j.cden.2017.09.001.
42. Veer V, Kia S, Papesch M. Anxiety and depression in head and neck out-patients. *J Laryngol Otol* 2010;124(7):774-7. doi: 10.1017/S0022215110000502.

OROFARENKS KANSERİ

İbrahim BİLEN¹

GİRİŞ

Orofarenks'in skuamöz hücreli karsinomu en sık görülen histolojik tiptir ve artık alkol, tütün kullanımına bağlı gelişen human papilloma virüs (HPV) negatif tip ile seksüel geçişi olan HPV-pozitif tip olarak ikiye ayrılmaktadır.(1) Tütün kullanımındaki azalmaya bağlı HPV-negatif orofarenks kanserleri sıklığı azalırken ABD ve gelişmekte olan ülkelerde HPV-pozitif kanserlerin sıklığı artmaktadır.(2,3) Bu iki durum farklı risk faktörlerine, epidemiyolojik özelliklere, evreleme sistemlerine ve sağ kalım özelliklerine sahiptir. HPV-pozitif kanserler HPV-negatif olanlara göre belirgin sağ kalım avantajına sahiptir ve HPV, orofarenks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumludur.(4) Toplumun yaklaşık %20'si yüksek riskli HPV'ye maruz kalma riski altındadır.(5) Orofarenks kanserleri American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi 8.baskısına göre TNM evrelemesi ile HPV-negatif ve HPV-pozitif olarak ayrı evrelenir. Erken evre hastalık kavramı Evre 1 ve 2'yi kapsar ve tümörün yeri, yaygınlığı, beklenen kür oranı ve fonksiyonel ve estetik sonuçlara göre cerrahi yada radyoterapi (RT) ile tedavi edilir.(6,7) Erken evre kanserlerin %80-90'ında remisyon elde edilir.(8) Daha ileri evre hastalığa sahip

olan hastalar (Evre 3, 4a ve 4b) cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi içeren kombine yaklaşımlar ile tedavi edilirler.(9) İleri evrede daha agresif tedavilere rağmen kür oranları bölgesel nüklere bağlı düşük kalmaktadır. Ancak HPV-pozitif orofarenks kanserleri özellikle hiç sigara içmemiş kişilerde, Evre 4 hastalıkta bile çok daha iyi bir prognoza sahiptir. HPV ilişkili baş boyun kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları bazı çalışmalarda %90'lara ulaşmaktadır.(10)

TAKİP

Tüm baş boyun kanserlerinde olduğu gibi orofarenks kanserlerinde de lokal ve sistemik nüksü önlemek, ikinci primer kanserlerin gelişimini fark etmek ve hastaların komplikasyonları ile genel durumlarını izlemek açısından takip önemlidir. Takipte klinisyenlerin yanı sıra diyetisyenler, konuşma, çiğneme, işitme ile ilgilenen uzmanlar ve psikologlarında olması, tüm baş-boyun muayenesinin yapılması ve bu ekip ile birlikte hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Çoğunlukla nüksler tanıdan itibaren ilk 2 yıl içerisinde meydana gelir ve lokal ileri hastalıkta %40-60 oranında nüks görülür.(11) İkinci primer malignite görülme oranı yılda %2-4 arasındadır ve yıllar içinde sabit

¹ Dr., Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, bilenmd@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-9590-7306

Orofarenks Kanseri Takip Tablosu

	YILLAR					
	1	2	3	4	5	5.YILDAN SONRA
ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE (FİBEROPTİK ENDOSKOP İLE)	1-3 AYDA BİR	2-6 AYDA BİR	4-8 AYDA BİR	4-8 AYDA BİR	4-8 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
FDG PET-BT	İLK 3-6. AYLAR ARASINDA	ENDİKASYON VARSA 4-6 AYDA BİR	ENDİKASYON VARSA 4-6 AYDA BİR	YILLIK ENDİKASYON VARSA	YILLIK ENDİKASYON VARSA	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
BT/MRG/USG	ENDİKASYON VARSA	ENDİKASYON VARSA	ENDİKASYON VARSA	ENDİKASYON VARSA	ENDİKASYON VARSA	YILLIK, ENDİKASYON VARSA

recinde dikkate alınmalıdır. İkinci pirmer kanser gelişimine dikkat edilmelidir. Tedavi sonrası takip sürecinde oluşabilecek komplikasyonlara dikkat edilmelidir ve gereğinde destek tedavi ekibi ile iletişime geçilmelidir.

KAYNAKLAR

- Gillison ML, D.S.G., Westra W, et al., *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16–positive and human papillomavirus type 16–negative head and neck cancers*. Journal of the National Cancer Institute, 2008.
- Chaturvedi AK, A.W., Lortet-Tieulent J, et al., *Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers*. Journal of Clinical Oncology, 2013.
- Chaturvedi AK, E.E., Pfeiffer RM, et al., *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. Journal of Clinical Oncology, 2011.
- Eleni M Rettig, R.K.V.S., *Cancer of the Oropharynx and the Association with Human Papillomavirus*. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2021.
- Chung CH, B.A., D'Souza G., *Epidemiology of oral human papillomavirus infection*. Oral Oncology, 2014.
- Seiwert TY, Z.Z., Keck MK, et al., *Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas*. Clinical Cancer Research, 2015.
- Young D, X.C., Murphy B, et al., *Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV)*. Oral Oncology, 2015.
- Cohen EE, L.S., Erb NL, et al., *American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016.
- Pfister D, e.a., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Head and Neck Cancers*. V.1.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
- Benson E, L.R., Eisele D, et al., *The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas*. Oral Oncology, 2013.
- Pignon JP, M.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*. Radiotherapy and Oncology, 2009.
- León X, G.J., López M, et al., *Risk of Onset of Second Neoplasms and Successive Neoplasms in Patients With a Head and Neck Index Tumour*. Acta Otorrinolaringológica Española, 2020.
- Heineman TE, K.E., St John MA, *When Should Surveillance Imaging Be Performed After Treatment for Head and Neck Cancer?* The Laryngoscope, 2017.
- Krabbe CA, P.J., Dijkstra PU, et al., *18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study*. Journal of Nuclear Medicine, 2009.
- Kao J, V.H., Genden EM, et al., *The diagnostic and prognostic utility of positron emission tomography/computed tomography-based follow-up after radiotherapy for head and neck cancer*. Cancer, 2009.
- Ho AS, T.G., Chen FW, et al., *Impact of positron emission tomography/ computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence*. Cancer, 2013.
- Paleri V, U.T., Mehanna H, et al., *Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. The Journal of Laryngology & Otology, 2016.
- Hitchcock YJ, T.J., Szabo A, et al., *Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2009.
- Hutcheson KA, L.C., *Head and neck cancer survivorship management*. In: Foxhall LE, Rodriguez MA, eds. *Advances in Cancer Survivorship Management. Part II: Surveillance*, in MD Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2015. p. 145-166. 2015.

20. van der Molen L, v.R.M., Jacobi I, et al., *Pre- and Posttreatment Voice and Speech Outcomes in Patients With Advanced Head and Neck Cancer Treated With Chemoradiotherapy: Expert Listeners' and Patient's Perception*. Journal of Voice, 2012.
21. Krebber AM, B.L., Kleijn G, et al., *Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments*. Psychooncology, 2014.
22. Blot WJ, M.J., Winn DM, et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. Cancer Research, 1988.
23. Postmus PE, K.K., Oudkerk M, et al., *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017.
24. Marth C, L.F., Mahner S, et al., *Corrections to "Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"*. Annals of Oncology, 2018.

LARENKS KANSERİ

Ömer Faruk KUZU¹

GİRİŞ

Larenks, supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere üç ana bölgeye ayrılır. Kanserin yaklaşık %30-35'i supraglottik, %60-65'i glottik ve %5'i subglottik bölgede gelişir (1). Glottik kanserler, erken evrede tanı alma olasılığı daha yüksek olduğundan, tedavi başarısı genellikle %80-90 oranında oldukça yüksektir. Buna karşılık, supraglottik tümörler geniş lenfatik drenaj nedeniyle sıklıkla bölgesel metastazlarla birlikte daha ileri evrede tespit edilir (2). Biz bu bölümde larenks kanseri hastalarının tedavileri sonrasında takiplerinin nasıl yapılması gerektiğini, fiziksel ve psikososyal uzun dönem etkileri ile yönetilme becerisini elde etmek için neler yapılması gerektiği, cerrahi veya radyoterapi sonrası gelişebilecek fonksiyon kayıplarının yönetimi, tedavi sonrası takiplerde neler yapılması gerektiğini anlatmaya çalıştık.

Kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi (RT) ya da sıralı tedavi uygulanan hastalarda, rezidüel hastalık değerlendirmesi yapmak gerekir. Salvage larenjektomi, biyopsi ile kanıtlanmış rezidüel hastalığı olan ya da rekürren hastalığı kanıtlanan hastalar için endike olup operasyon öncesi mutlaka bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon

tomografisi (PET) ile değerlendirme yapmak gerekir. İstisnai olarak radyoterapi sonrası 12 haftadan önce PET ile değerlendirme yapmaktan kaçınmak gerekir. Hastalığı durumu hakkında yanlış değerlendirmelere sebep olabilir(3). Tedavi sonrası belirli aralıklara takip yapılması tekrarlayan hastalığı tespit etmek, gelişebilecek ikinci maligniteleri erken dönemde tespit etmek ve geç komplikasyonları saptayıp ve yönetmek için çok önemlidir.

Hastalar, ses kısıklığı, ağrı, disfaji, kanama ve genişlemiş lenf düğümleri dahil olmak üzere tümör nüksünün olası belirti ve semptomları hakkında eğitilmelidir. Hastalığın tamamen tedavi edilmesinden sonra gelişen nükslerin yüzde 80 ila 90'ı ilk 4 yıl içinde görülür. Geç nüks, ikinci malignite ve geç komplikasyon riski nedeniyle hastaların takiplerini 5 yıldan daha uzun bir süre yapılması önerilir. Tüm hastalara sigarayı bırakmaları ve alkolden uzak durmaları mutlaka söylenmelidir. Bu tür davranışlar tedavi başarısını destekleyecek ve kanser nüksünü ve ikinci maligniteleri en aza indirecektir.

Bazı gözlemsel çalışmalarda rutin gözlem ve takip yapılan hastalarda ,semptom sonrası değerlendirilen hastalar ile karşılaştırıldığında rutin takiplerin yaşam süresini uzattığı gözlenmiştir.

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD., drfarukkuzu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3197-7861

KAYNAKLAR

1. Miller SJ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2000;26(3):289-292. Accessed December 15, 2024. https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/citation/2000/03000/The_National_Comprehensive_Cancer_Network__NCCN_.27.aspx
2. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *The lancet.* 2015;386(9992):469-478. Accessed December 15, 2024. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61167-9/fulltext?rss%3Dyes=PIIS0140-6736\(15\)61167-9/fulltext?rss%3Dyes=](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61167-9/fulltext?rss%3Dyes=PIIS0140-6736(15)61167-9/fulltext?rss%3Dyes=)
3. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, Knol DL, Leemans CR, Castelijns JA. Pre- and post-radiotherapy MRI results as a predictive model for response in laryngeal carcinoma. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2231-2240. doi:10.1007/s00330-008-0986-x
4. Ritoe SC, De Vegt F, Scheike IM, et al. Effect of routine follow up after treatment for laryngeal cancer on life expectancy and mortality: Results of a Markov model analysis. *Cancer.* 2007;109(2):239-247. doi:10.1002/cncr.22401
5. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity: does it make sense? *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1994;120(9):934-939. Accessed December 16, 2024. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/622424>
6. Francis DO, Yueh B, Weymuller EA, Merati AL. Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the medicare population. *The Laryngoscope.* 2009;119(12):2337-2344. doi:10.1002/lary.20576
7. Hall SF, Owen T, Griffiths RJ, Brennan K. Does the frequency of routine follow-up after curative treatment for head-and-neck cancer affect survival? *Curr Oncol Tor Ont.* 2019;26(5):295-306. doi:10.3747/co.26.4949
8. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1992;28(2-3):426-430. doi:10.1016/s0959-8049(05)80068-1
9. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4354-4362. doi:10.1200/JCO.2005.05.105
10. Agrawal A, Hammond TH, Young GS, Avon AL, Ozer E, Schuller DE. Factors affecting long-term survival in patients with recurrent head and neck cancer may help define the role of post-treatment surveillance. *The Laryngoscope.* 2009;119(11):2135-2140. doi:10.1002/lary.20527
11. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EU-FOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2001;258(4):177-183. doi:10.1007/s004050100333
12. Roland NJ, Bradley PJ. The role of surgery in the palliation of head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(2):101-108. doi:10.1097/MOO.0000000000000031
13. Posttreatment surveillance of squamous cell carcinoma of the head and neck - UpToDate. Accessed December 16, 2024. https://www.uptodate.com/contents/posttreatment-surveillance-of-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck?search=Posttreatment%20surveillance%20of%20squamous%20cell%20carcinoma%20of%20the%20head%20and%20neck&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
14. head-and-neck.pdf. Accessed December 16, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
15. Chen AM, Garcia J, Granchi PJ, Johnson J, Eisele DW. Late recurrence from salivary gland cancer: when does "cure" mean cure? *Cancer.* 2008;112(2):340-344. doi:10.1002/cncr.23165
16. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope.* 2001;111(6):1079-1087. doi:10.1097/00005537-200106000-00028
17. Eichler M, Keszte J, Meyer A, et al. Tobacco and alcohol consumption after total laryngectomy and survival: A German multicenter prospective cohort study. *Head Neck.* 2016;38(9):1324-1329. doi:10.1002/hed.24436
18. Fortin A, Wang CS, Vigneault E. Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1062-1069. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.09.021
19. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2022;20(3):224-234. doi:10.6004/jnccn.2022.0016
20. Heineman TE, Kuan EC, St. John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *The Laryngoscope.* 2017;127(3):533-534. doi:10.1002/lary.26268
21. Dunskey KA, Wehrmann DJ, Osman MM, Thornberry BM, Varvaes MA. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *The Laryngoscope.* 2013;123(9):2161-2164. doi:10.1002/lary.23941
22. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer.* 2013;119(7):1349-1356. doi:10.1002/cncr.27892
23. Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M, Schadendorf D, Garbe C. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2017;15(6):e1-e41. doi:10.1111/ddg.13247
24. Mendenhall WM, Morris CG, Stringer SP, et al. Voice rehabilitation after total laryngectomy and postoperative radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20(10):2500-2505. doi:10.1200/JCO.2002.07.047

25. Culton GL, Gerwin JM. Current trends in laryngectomy rehabilitation: a survey of speech-language pathologists. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1998;118(4):458-463. doi:10.1177/019459989811800405
26. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I--Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II--Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System. Research Speech-Language Pathologists. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group - PubMed. Accessed December 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9597955/>
27. Singer S, Wollbrück D, Dietz A, et al. Speech rehabilitation during the first year after total laryngectomy. *Head Neck.* 2013;35(11):1583-1590. doi:10.1002/hed.23183

NAZOFARENKS KANSERİ

Özden DEMİR¹

EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Nazofarenks karsinomu (NK) epidemiyolojik özellikler açısından kendine özgü bir hastalıktır. Hastalığın dağılımı bölgesel, ırksal ve cinsiyete göre farklı yaygınlık göstermektedir. 2018 yılında yapılan insidans çalışmalarıyla Asya ve Avrupa'da görülme sıklığı 100.000'de 0,4 ile 2,1 arasında değişmiştir. En yüksek oranlar ise Doğu ve Güney Doğu Asya'da saptanmıştır (örneğin Singapur, Maldivler ve Endonezya'da yüz binde yedi, Malezya ve Vietnam'da yüz binde altı, Çin'de yüz binde üç). 2018 yılında 5000'den fazlası Avrupa'da olmak üzere, 129.000'den fazla yeni NK vakası rapor edilmiştir. (1)

Güney ve Doğu Asya, Kuzey Amerika ile İskandinav ülkelerindeki önemli düşüşlerle birlikte dünya genelinde de son yıllarda NK insidansı azalmıştır. (2)

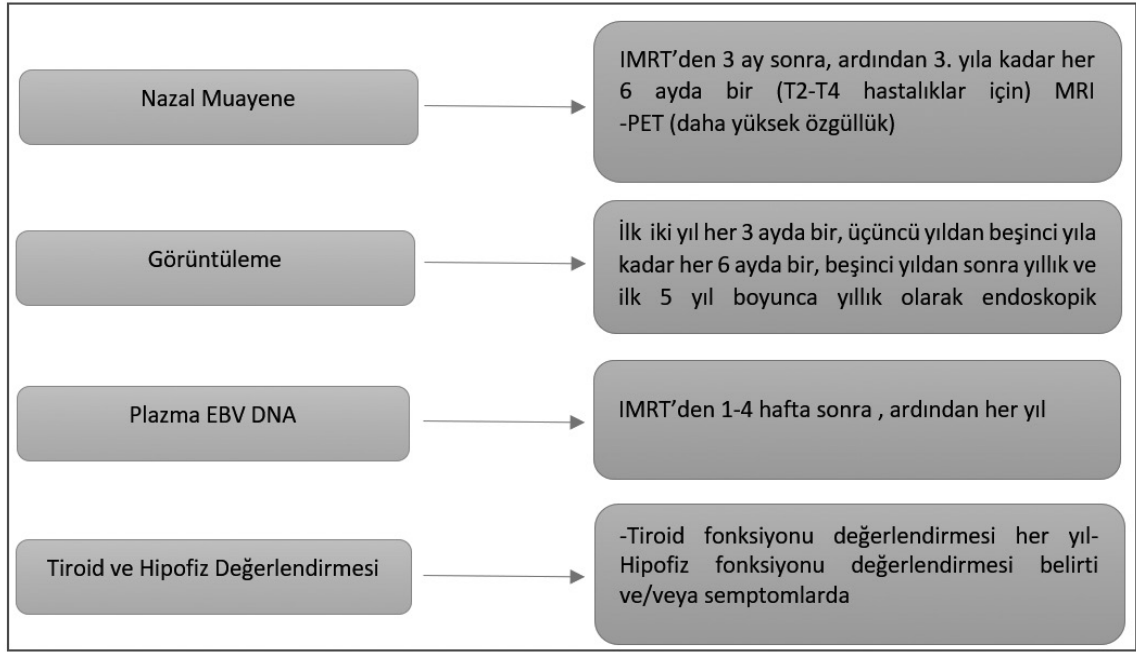
NK'nun coğrafi bölgeye göre farklılık gösteren birkaç özelliği vardır. Örneğin, yaş dağılımı düşük insidanslı bölgelerde endemik bölgelere kıyasla farklılık gösterir. Düşük insidanslı bölgelerde, NK insidansı yaşla birlikte artar ve iki modlu bir zirveye sahiptir: ilki ergenlerde ve genç yetişkinlerde; ikincisi ise 65 yaşından sonradır. Endemik

bölgelerde ise insidans 30 yaşından sonra artar, 40-59 yaşlarında zirveye ulaşır ve daha sonra azalır. Erkek/kadın insidans oranı 2.75'tir. (3) Avrupa'da, 2000-2007 döneminde, NK'lu yetişkinler için 5 yıllık sağkalım oranı %49'dur. 1999-2007 yılları arasında Avrupa'da sağkalım oranları artmış ancak Doğu Avrupa'da zamanla azalmıştır. (4) ABD'de 2009-2015 döneminde 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %60 olarak bulunmuştur ve etnik gruplar arasında farklılıklar görülmüştür. (5) Asyalılar cinsiyet, tanı yaşı, derece, TNM (tümör-nod-metastaz) evrelemesi ve tedaviden bağımsız olarak hastalığa özgü bir sağkalım avantajına sahip olarak saptanmıştır. (6) Ayrıca, NK ile ilişkili ölüm oranı histolojik alt tipler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. (7) Yaşın sağkalım üzerindeki etkisi belirgindir. Beş yıllık sağkalım oranları en genç yaş grubunda (15-45 yaş) %72 ve en yaşlı hasta grubunda ise (65-74 yaş) %36 olarak bulunmuştur. (8) Genel olarak, prognoz kadınlarda erkeklerden daha iyidir. (9,10)

TANI VE PATOLOJİ/MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Kesin tanı, nazofaringeal tümörün endoskopik biyopsisiyle yapılır. Endoskopide tümör görüle-

¹ Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.ozdendemir@gmail.com, ORCID id: 0000 0002 7705 7027



Şekil 2. NK küratif tedavisinin tamamlanmasının ardından takip algoritması

EBV, Epstein-Barr virus; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

IMRT sonrası uzun süreli sağ kalanlar, bilişsel işlevlerde ve NK'ye özgü yaşam kalitesi alanlarında düşüş yaşayabilirler (42). Baş ve boyun kanseri hastaları için hayatta kalma bakım planlamasına yönelik daha spesifik değerlendirmeler, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Klinik Uygulama Rehberi'nde ve Amerikan Kanser Derneği Rehberi'nde bulunabilir. (43) Gelecekte, risk temelli bir takip yaklaşımının benimsenmesi, nükslerin erken tespitini iyileştirebilir ve kaynakların optimize edilmesini sağlayabilir. (44)

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Tang LL, Chen WQ, Xue WQ, et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.* 2016;374(1):22-30.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO-CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15): 2130-2143.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019. based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017.
6. Zhou L, Shen N, Li G, et al. The racial disparity of nasopharyngeal carcinoma based on the database analysis. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(6):102288.
7. Wu SG, Lian CL, Wang J, et al. The effect of histological subtypes on survival outcome in nasopharyngeal carcinoma after extensive follow up. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):768.
8. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016;387(10022):1012-1024.
9. OuYang PY, Zhang LN, Lan XW, et al. The significant survival advantage of female sex in nasopharyngeal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1554-1561.
10. Tang LQ, Li CF, Li J, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(1):djv291.
11. King AD, Woo JKS, Ai QY, et al. Complementary roles of MRI and endoscopic examination in the early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2019;30(6):977-982.

12. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al., eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours. 4th Edition, Volume 9. Lyon: IARC Publications; 2017. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>.
13. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322.
14. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
15. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in pre-invasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333(11):693-698.
16. Bruce JP, Yip K, Bratman SV, et al. Nasopharyngeal cancer: molecular landscape. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3346-3355.
17. Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: multicenter study from an endemic area in Southern China. *Cancer*. 2018;124(3): 530-536.
18. Tang XR, Li YQ, Liang SB, et al. Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):382-393.
19. Dai W, Chung DL, Chow LK, et al. Clinical outcome-related mutational signatures identified by integrative genomic analysis in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6494-6504.
20. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
21. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2013;82(2): 366-373.
22. Lin J, Xie G, Liao G, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):33884-33896.
23. Wang HY, Sun BY, Zhu ZH, et al. Eight-signature classifier for prediction of nasopharyngeal [corrected] carcinoma survival. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4516-4525.
24. Liu N, Chen NY, Cui RX, et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):633-641.
25. Zhang B, Mo Z, Du W, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2015;51(11):1041-1046.
26. PFISTER, D. G., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers. Version 5. October 24, 2024: 91-96
27. Pantvaidya GH, Agarwal JB, Deshpande MS, et al. PET-CT in recurrent head neck cancers: a study to evaluate impact on patient management. *J Surg Oncol* 2009;100:401-403.
28. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:421-432.
29. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127:533-534.
30. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-1454.
31. Ng SP, Pollard C, 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823-1829.
32. Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *Laryngoscope* 2013;123:2161-2164.
33. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* 2013;19:1349-1356.
34. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S161-S169.
35. Wei J, Pei S, Zhu X. Comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI and SPECT in the diagnosis of local residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016;52:11-17.
36. Li WF, Zhang Y, Liu X, et al. Delayed clinical complete response to intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;75:120-126.
37. Xu T, Zhou X, Shen C, et al. Suggestions for surveillance and radiation strategy in nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: based on hazard-rate and patterns of recurrence. *Oral Oncol*. 2018;76:61-67.
38. Peng H, Li Z, Long Y, et al. Clinical value of a plasma Epstein-Barr virus DNA assay in the diagnosis of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(9): BSR20190691.
39. VanKoeveering KK, Sabetsarvestani K, Sullivan SE, et al. Pituitary dysfunction after radiation for anterior skull base malignancies: Incidence and screening. *J Neurol Surg B Skull Base* 2020;81:75-81.
40. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:203-239.
41. Zeng L, Tian YM, Sun XM, et al. Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors. *Br J Cancer*. 2014;110(1):49-54. *Annals of Oncology* P. Bossi et al. 464 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007> Volume 32 - Issue 4 - 2021

42. Kiang A, Weinberg VK, Cheung KH, et al. Long-term disease-specific and cognitive quality of life after intensity-modulated radiation therapy: a cross-sectional survey of nasopharyngeal carcinoma survivors. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):127.
43. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1606-1621.
44. Zhou GQ, Wu CF, Deng B, et al. An optimal posttreatment surveillance strategy for cancer survivors based on an individualized risk-based approach. *Nat Commun.* 2020;11(1):3872. 101. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):139-144 (adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;18:421).

HİPOFARENKS KANSERİ

Hülya ODABAŞI BÜKÜN¹

GİRİŞ

Baş ve boyun kanseri dünya çapında kanserlerin %8' ini ve Amerika' da yeni tanı konulan kanserlerin %5' ini oluşturmaktadır.

Baş boyun kanserlerinin yaklaşık %6' sını hipofarenks kanseri oluşturmakta (1). Hipofarenks orofarenksin arkasında yer alır, hiyoid kemiğinin üst sınırından krikoid kırırdağın alt sınırına; özefagus girişine kadar uzanır ve üç alana ayrılır: Piriform sinüs, posterior faringeal duvar ve postkrikoid alan.

Hipofarenks kanseri en sık piriform sinüste görülmele birlikte %95' inden fazlası skuamöz hücreli karsinomdur. Bazaloid skuamöz karsinomlar, minör tükürük bezi karsinomları, adenokarsinom, sarkom ve lenfoma gibi nadir maligniteler de gelişebilmekte.

Hipofarenks kanserinin sadece %15 gibi bir kısmı hipofarenks ile sınırlıdır. Çevre lenf nodlarına (%65) ya da uzak bölgelere (%20) metastaz yapar (2). Yaklaşık üçte iki hastada metastatik lenf nodu tanı anında saptanmaktadır. Ortalama tanı yaşı 66 olup; erkeklerde kadınlara oranla ortalama 5 kat daha sık görülmektedir (3). Sigara ve alkol kullanımını başlıca risk faktörleridir (4). Hipofarenks

kanseriyle ilişkili diğer faktörler arasında demir ve C vitamini eksiklikleri, çelik, kömür tozlarına ve demir bileşiği dumanlarına maruz kalma, ayrıca odun, mahsul artığı veya kömür gibi katı yakıtlardan kaynaklanan hava kirliliğine maruz kalma yer alır (5-6). Plummer-Vinson sendromu (demir eksikliği anemisi, disfaji, glossit) nadir görülen postkrikoid hipofarenks kanserleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak, iyileştirilmiş beslenme, demir ve vitamin gibi diyet takviyesi, gelişmiş ülkelerde Plummer-Vinson sendromunun görülme sıklığını ve hipofarenks kanserinin etiolojisindeki rolünü azaltmıştır (7).

Hastaların semptomları arasında disfaji, odinofaji, otalji, ses kısıklığı, dispne, stridor ve boyunda şişlik görülmektedir. Erken evrede tanı; lokal ileri veya boyun metastazı olana kadar, klinik semptomların olmaması nedeniyle nadirdir. Boyunda kitle ve büyümüş lenf nodları, boğaz ağrısı, açıklanamayan otalji gelişebilmektedir. Larinks kanserinin aksine, otalji hipofarenks kanserinde erken bir semptom oysa ses kısıklığı geç bir semptom olma eğilimindedir. Disfaji ise genellikle postkrikoid kanserde erken, piriform sinüs ve arka farinks duvarı kanserlerinde geç bir semptomdur. Odinofaji, değişen ses veya kısıklığı, dispne gibi

¹ Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hulyaodabasi21@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-5432-4981

Tablo 1. Hipofarenk Kanseri Takip Tablosu

	1. Yıl	2. Yıl	3-5.Yıllar	5.Yıl Sonrası
Öykü ve Fizik Muayene*	1-3 Ayda Bir	2-6 Ayda Bir	4-8 Ayda Bir	12 Ayda Bir
Fiberoptik Muayene -KBB	1-3 Ayda Bir	2-6 Ayda Bir	4-8 Ayda Bir	12 Ayda Bir
BT/MRG	3 Ayda Bir	3-6 Ayda Bir	6-12 Ayda Bir	Endikasyon varsa**
PET/BT	İlk 3-6 ay	Endikasyon varsa**	Endikasyon varsa**	Endikasyon varsa**

*Hastanın kendi semptom takibi de sorgulanmalıdır.

**Nüks hastalık şüphesinde, uzak metastaz veya ikinci primer olasılığı araştırmada

Sonuç olarak, bu tümörlerin tedavi sonrası izlenmesi, hastaların sağkalım oranlarını artırma, nüksleri erken tespit etme ve yaşam kalitesini iyileştirme açısından kritik bir role sahiptir. Her bir hastanın izlem protokolü, bireysel risk faktörleri ve hastalığın özelliklerine göre özelleştirilmelidir. Gelişen teknolojiler ve multidisipliner yaklaşım ile bu izlem süreçleri daha verimli hale getirilerek, hastaların uzun dönem takibi optimize edilebilir.

KAYNAKLAR

- Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114(5):806
- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, EUROCARE. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2130. Epub 2015 Sep 26.
- Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(3):194.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, Hashibe M, Boffetta P. Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):321
- Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Fletcher T, tMannetje A, Boffetta P, Zaridze D. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 2006;164(4):367
- Wahlberg PC, Andersson KE, Biörklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck*. 1998;20(8):714
- Eckel HE, Bradley J. Treatment options for hypopharyngeal cancer. 2019;83:47-53.
- Meulemans J, Delaere P, Poorten V Vander. Primary treatment of t1 – t2 hypopharyngeal cancer : changing paradigms. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:54-65.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski 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;88:890-899. doi:10.1093/jnci/88.13.890. PMID: 8656441.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, Jadaud E, Calais G. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 16;108(4): djv368. doi: 10.1093/jnci/djv368. Print 2016 Apr. PMID: 26681800 Clinical Trial.
- Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, et al. Pre- and post-radiotherapy MRI results as a predictive model for response in laryngeal carcinoma. *Eur Radiol* 2008; 18:2231.
- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715
- Pan Y, Li H, Zhu M, Xu B, Chen M, Zhang C, Zheng H. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for laryngeal preservation in locally advanced hypopharyngeal cancer. *Int Immunopharmacol*. 2024 Dec 5;142(Pt B):113197. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113197. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39298814.
- Wu SG, Wang RJ, Zhou Y, Luo XY. Neoadjuvant therapy with chemotherapy and immune checkpoint inhibitor for laryngeal function preservation in locally advanced hypopharyngeal cancer. *Front Immunol*. 2024 Mar 8;15:1364799. doi: 10.3389/fimmu.2024.1364799. PMID: 38524124; PMCID: PMC10958379.
- Chen S, Zhong Q, Zhang S, Zhang Y, Hou L, Ma H, He S, Lian M, He Y, Wang R, Fang J. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer: higher objective response rate and organ-preservation rate. *Invest New Drugs*. 2024 Dec;42(6):694-702. doi: 10.1007/s10637-024-01456-w. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39607584.

17. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:421-432.
18. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127:533-534.
19. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-1454.
20. Ng SP, Pollard C, 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823-1829.
21. Pantvaidya GH, Agarwal JP, Deshpande MS, et al. PET-CT in recurrent head neck cancers: a study to evaluate impact on patient management. *J Surg Oncol* 2009;100:401-403.
22. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer and recurrence. *Cancer* 2013;19:1349-1356.
23. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S161-S169.
24. Klara Stagl, Stefan Grasl, Boban M Erovic , Stefan Janik. Head Neck. How effective is our current follow-up for patients with hypopharyngeal carcinoma? 2024 Dec;46(12):3030-3037. doi: 10.1002/hed.27881. Epub 2024 Jul 16.
25. Miranda Visini , Roland Giger, Mohamed Shelan, Olgun Elicin, Lukas Anschuetz. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5):E1543-E1549. doi: 10.1002/lary.29186. Epub 2020 Oct 24. Predicting Factors for Oncological and Functional Outcome in Hypopharyngeal Cancer.
26. Grasl S, Frommlet F, Faisal M, et al. A new nomogram to predict oncological outcome in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma patients after laryngopharyngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(3):1381-1390. doi:10.1007/S00405-022-07668-1.
27. VanKoeveering KK, Sabetsarvestani K, Sullivan SE, et al. Pituitary dysfunction after radiation for anterior skull base malignancies: Incidence and screening. *J Neurol Surg B Skull Base* 2020;81:75-81.
28. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:203- 239.
29. Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:757-765.
30. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:365-374.
31. Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with 4 deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65:76-83.
32. Lefebvre T, Tack L, Lycke M, et al. Effectiveness of adjunctive analgesics in head and neck cancer patients receiving curative (chemo-) radiotherapy: a systematic review. *Pain Med* 2021;22:152-164.
33. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer 6 treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2010;116:4206-4213.
34. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or 7 without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol* 2014;32:1571-1577.
35. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antacid mouthwash vs placebo on radiotherapy-related oral mucositis pain: the Alliance A221304 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1481-1490.
36. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al: American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 66:203-239, 2016 by permission of John Wiley and Sons on behalf of the American Cancer Society.
37. Ringash J: Survivorship and quality of life in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 33: 3322-3327, 2015.
38. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al: Reduced lung-cancer mortality with low- dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011.
39. Borderud SP LY, Li Y, Burkhalter JE, et al: Electronic cigarette use among patients with cancer: Characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer* 120:3527-3535, 2014.
40. Katz PO GL, Gerson LB, Vela MF: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 108:308-328, quiz 329, 2013.
41. Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, et al: Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:468-476, 2010.
42. Berna t L, Hrus´ a k D: Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 42:356-361, 2014.

TÜKÜRÜK BEZİ KANSERLERİ

Harun MUĞLU¹

GİRİŞ

Tükürük bezi kanserleri, başlıca parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezlerinde görülen nadir malignitelere aittir. Bu kanserler, büyük histolojik heterojeniteye sahip olup düşük dereceli yavaş seyirli türlerden hızlı ilerleyen yüksek dereceli türlere kadar geniş bir spektrumda yer alır. Tükürük bezi maligniteleri tüm baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturur ve yıllık insidansı milyonda 1-2'dir(1).

Bu tür kanserler, biyolojik davranışları ve histolojik alt türlerin fazlalığı nedeniyle klinik yönetim açısından önemli zorluklar yaratır. Adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom ve asinik hücreli karsinom en sık görülen alt türlerdendir. Düşük dereceli türler genellikle daha iyi prognoza sahiptir, ancak yüksek dereceli türler uzak metastaz ve yerel invazyon potansiyeli nedeniyle daha agresif tedavi gerektirir(2, 3).

Nüks Riski Yüksek Olan Hastalar

- » Yüksek Dereceli Tümörler: Hızlı proliferasyon gösteren ve invaziv davranışı olan tümörler daha yüksek nüks riski taşır.

- » Pozitif Cerrahi Sınır: Rezeksiyon sonrası cerrahi sınırlarda tümör varlığı, mikroskopik veya makroskopik olarak nüks riskini belirgin şekilde artırır.
- » Perinöral ve Vasküler İnvazyon: Sinir ve damar yapılarının tutulumu, lokal ve uzak nüks olasılığını yüksek hale getirir.
- » Lenf Nodu Metastazı: Boyun diseksiyonu sırasında pozitif lenf nodları bulunması, uzak metastaz ve yerel tekrar riskini artırır.
- » Yüksek Dereceli Histolojik Alt Türler: Adenoid kistik karsinom gibi yavaş seyirli ancak uzun dönemde uzak metastaz yapma potansiyeline sahip türler ya da mukoepidermoid karsinomun yüksek dereceli alt türleri bu gruba girer.
- » Tedavi Yaklaşımları Tükürük bezi kanserlerinde tedavi, histolojik tip, evre ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlere göre bireyselleştirilir(4, 5).

Cerrahi Tedavi

- » Rezeksiyon: Tümörün tam olarak çıkarılması tedavinin temelidir. Parotis tümörlerinde yüz sinirinin korunması çok önemlidir.
- » Boyun Diseksiyonu: Lenf nodu metastazı varlığında veya şüpheli durumlarda uygulanır(6, 7).

¹ Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hm1635@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9584-0827

Takip Tablosu			
Yıllar	Kontrol Sıklığı	Klinik Muayene	Görüntüleme
0-2 Yıl	3-6 ayda bir	Cerrahi alanın palpasyonu, lenf nodu muayenesi	Her 6 ayda bir kontrastlı MRG veya BT
3-5 Yıl	6-12 ayda bir	Nüks belirtilerinin sorgulanması	Yıllık PET/BT(nüks şüphesi varsa), akciğer metastazları için toraks BT
5. Yıldan Sonra	Yılda bir	Klinik gereklilik doğrultusunda bireyselleştirilmiş protokoller	Klinik gerekliliklere göre MRG veya BT
Psikososyal Destek	Gerekli durumlarda	Psikolojik durumun değerlendirilmesi	
Komplikasyon Yönetimi	Gerekli durumlarda	Kserostomi, skar dokusu ve sinir hasarı gibi spesifik sorunların yönetimi; multidisipliner yaklaşımla ek tedavi planlaması	Klinik gerekliliklere göre bireyselleştirilmiş stratejiler

namaktadır. Diyetisyenler, psikologlar ve rehabilitasyon ekiplerinin sürece dahil edilmesi, komplikasyonların daha iyi yönetilmesine ve hastaların günlük yaşamlarına daha hızlı uyum sağlamalarına yardımcı olur(32).

Tükürük bezi kanserleriyle ilgili ileriye dönük çalışmalar, erken tanı yöntemlerini geliştirmeye, biyobelirteç odaklı takip stratejileri oluşturmaya ve tedavi etkinliğini artıracak yeni modaliteler keşfetmeye odaklanmalıdır. Klinik denemelerin artırılması, bu nadir görülen kanser türlerinde daha fazla veri toplanmasına olanak tanıyacaktır(35).

Tükürük bezi kanseri takip süreci, erken dönemde nüksleri ve metastazları tespit etmek için titizlikle yürütülmelidir. Takip stratejileri, hastanın genel durumu, tümör tipi ve tedavi geçmişine göre bireyselleştirilmelidir. Takibin başarısı için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Cerrahlar, radyologlar, medikal onkologlar ve radyasyon onkologlarının iş birliği, hasta yönetiminin her aşamasında kritik bir rol oynar. Bunun yanında, hastaların takibe uyumunu artırmak ve psikososyal destek sağlamak da tedavi sonrası dönemde oldukça önemlidir. Uygun takip planı sayesinde, hastalığın kontrol altında tutulması ve hasta yaşam kalitesinin korunması hedeflenmelidir. Uzun vadede elde edilen deneyimler ve yeni gelişmekte olan teknolojiler, takip yaklaşımlarının daha da iyileşmesine olanak sağlayacaktır. Bu çabalar, tü-

kürük bezi kanseri ile mücadele eden bireyler için umut vadetmektedir(34).

KAYNAKLAR

1. Steuer CE, Hanna GJ, Viswanathan K, Bates JE, Kaka AS, Schmitt NC, et al. The evolving landscape of salivary gland tumors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2023;73(6):597-619.
2. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of salivary gland malignancy: *ASCO guideline*. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(17):1909-41.
3. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaar C, Maroldi R, van Engen A, et al. Salivary gland cancer: *ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *ESMO open*. 2022;7(6):100602.
4. Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, Otremba MD, Bhatia A, Park HS, et al. Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Improved Survival for Late-Stage Salivary Squamous Cell Carcinoma. *The Laryngoscope*. 2019;129(4):883-9.
5. Feinstein TM, Lai SY, Lenzner D, Gooding W, Ferris RL, Grandis JR, et al. Prognostic factors in patients with high-risk locally advanced salivary gland cancers treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head & neck*. 2011;33(3):318-23.
6. Cheraghlou S, Kuo P, Mehra S, Agogo GO, Bhatia A, Husain ZA, et al. Adjuvant therapy in major salivary gland cancers: analysis of 8580 patients in the National Cancer Database. *Head & neck*. 2018;40(7):1343-55.
7. Green B, Rahimi S, Brennan PA. Salivary gland malignancies—an update on current management for oral healthcare practitioners. *Oral diseases*. 2016;22(8):735-9.
8. Wang L, Li H, Yang Z, Chen W, Zhang Q. Outcomes of primary squamous cell carcinoma of major salivary

- glands treated by surgery with or without postoperative radiotherapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(9):1860-4.
9. Amini A, Waxweiler TV, Brower JV, Jones BL, McDermott JD, Raben D, et al. Association of adjuvant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone with survival in patients with resected major salivary gland carcinoma: data from the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2016;142(11):1100-10.
 10. Airolidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 2001;91(3):541-7.
 11. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, Nagao T, Ojiri H, Masubuchi T, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Annals of Oncology*. 2018;29(4):979-84.
 12. Ghosal N, Mais K, Shenjere P, Julyan P, Hastings D, Ward T, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;49(7):510-5.
 13. Cohen RB, Delord J-P, Doi T, Piha-Paul SA, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase 1b KEYNOTE-028 study. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(11):1083-8.
 14. VanKoeveering KK, Sabetsarvestani K, Sullivan SE, Barkan A, Mierzwa M, McKean EL. Pituitary dysfunction after radiation for anterior skull base malignancies: incidence and screening. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2020;81(01):075-81.
 15. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(3):203-39.
 16. Heineman TE, Kuan EC, St. John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *The Laryngoscope*. 2017;127(3):533-4.
 17. Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population-based study. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(1):39-44.
 18. Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer*. 2012;20:757-65.
 19. Koyuncu M, Şeşen T, Akan H, İsmailoğlu AA, Tanyeri Y, Tekat A, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2003;129(6):726-32.
 20. Celebi I, Mahmutoglu AS, Uçgul A, Ulusay SM, Basak T, Basak M. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of parotid gland masses: a study with histopathological correlation. *Clinical imaging*. 2013;37(2):232-8.
 21. Yuan Y, Tang W, Tao X. Parotid gland lesions: separate and combined diagnostic value of conventional MRI, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *The British journal of radiology*. 2016;89(1060):20150912.
 22. Choi DS, Na DG, Byun HS, Ko YH, Kim CK, Cho JM, et al. Salivary gland tumors: evaluation with two-phase helical CT. *Radiology*. 2000;214(1):231-6.
 23. Kato H, Kanematsu M, Watanabe H, Mizuta K, Aoki M. Salivary gland tumors of the parotid gland: CT and MR imaging findings with emphasis on intratumoral cystic components. *Neuroradiology*. 2014;56:789-95.
 24. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(15):1444-54.
 25. Furukawa M, Hashimoto K, Kitani Y, Yoshida M. Point-of-care ultrasound in the head and neck region. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2022;49(4):593-600.
 26. Maraghelli D, Pietragalla M, Cordopatri C, Nardi C, Peired AJ, Maggiore G, et al. Magnetic resonance imaging of salivary gland tumours: key findings for imaging characterisation. *European Journal of Radiology*. 2021;139:109716.
 27. Zheng N, Li R, Liu W, Shao S, Jiang S. The diagnostic value of combining conventional, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for salivary gland tumors. *The British journal of radiology*. 2018;91(1089):20170707.
 28. Moradi F. Positron Emission Tomography and Molecular Imaging of Head and Neck Malignancies. *Current Radiology Reports*. 2020;8(11):21.
 29. Soo J, Jin MC, Beadle BM, Holsinger FC, Finegersh A. Circulating tumor DNA in head and neck cancer: Early successes and future promise. *Cancer* (0008543X). 2022;128(11).
 30. Witt RL. Major salivary gland cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2004;13(1):113-27.
 31. Kordzińska-Cisek I, Grzybowska-Szatkowska L. Complications of radio- and radiochemotherapy in patients undergoing major salivary gland cancer surgery. *Polish Journal of Otolaryngology*. 2019;73(3):26-31.
 32. Becker C, Pfeiffer J, Lange K, Dahlem KKK. Health-related quality of life in patients with major salivary gland carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275:997-1003.
 33. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *The journal of Laryngology & otology*. 2016;130(S2):S142-S9.
 34. Freling N, Crippa F, Maroldi R. Staging and follow-up of high-grade malignant salivary gland tumours: The role of traditional versus functional imaging approaches—A review. *Oral oncology*. 2016;60:157-66.
 35. Topper MH, Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Advances in anatomic pathology*. 2021;28(2):81-93.

ERKEN VE LOKAL İLERİ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Abdülkadir KOÇANOĞLU¹

GİRİŞ

Akciğer kanseri özellikle 50 yaş üstü popülasyonda en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.(1) Akciğer kanseri tedavisi ve takibi tümör histolojisine, hastalığın evresine ve hastanın performansı, akciğer kapasitesi ve ek hastalıkları gibi hasta spesifik faktörlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. KHDAK'ı tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur.(2) KHDAK'inde evre 1 ve 2 hastalık erken evre olarak tanımlanırken, evre 3 hastalığa lokal ileri olarak tanımlanmaktadır. Hastaların yaklaşık %30'u erken evrelerde tanı alabilirken, büyük çoğunluğu lokal ileri ve metastatik evrelerde tanı alırlar.(3) Standart tedavi erken evre hastalık için cerrahi ve sonrasında adjuvan sistemik tedavidir. Lokal ileri hastalık için ise tümörün yaygınlığı ve bulunduğu lokalizasyona göre cerrahi, kemoradyoterapi(KRT), neoadjuvan, perioperatif yada adjuvan sistemik tedavi olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Operasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları hastalığın patolojik evresine göre %41 ile %90 arasında değişir.(4)

KHDAK'de tedavi sonrası takibin amacı tedavi ilişkili yan etkilerin tespiti ve yönetilmesi, hastalık nüksünün erken tespiti ve hastaların gecikmeden ileri basamak tedavilere ve desteğe eriştirilmesidir.

(5) KHDAK'de ileri evrelerde tedavilerin etkinliği ve genel sağkalım katkıları arttıkça takibin önemi de artmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda semptom yükü oldukça fazladır ve genellikle birden çok semptom gruplar halinde karşımıza çıkar.(6) Nüksün erken tespit edilmesinin tedavi başarısını ve sağ kalımı arttırabileceği düşünülmektedir. Ancak nükseden hastaların üçte ikisi metastatik yada küratif tedavisi mümkün olmayan evrelerde tespit edilmektedir. Asemptomatik nükslerin tespitinin daha iyi sağkalım sonuçları ortaya çıkardığı ile ilgili sınırlı bilgiler olsada bu durumun tanı zamanını erkene çekmekle birlikte sağkalım katkısı sağlamadığına dair şüpheler vardır.(7) Bununla beraber lokal yada definitif olarak tedavi edilebilir nükslerin erken tespitinin sağkalıma katkısı olduğu bilinmektedir.(8) KHDAK'de ilk iki yıl nüks riski en yüksektir. Erken teşhisle, intratorasik nükslere klinik durum göz önüne alınarak sterotaktik radyoterapi, kemoradyoterapi yada cerrahi gibi yöntemlerle müdahale edilebilir. Uzak metastazlarda ise asemptomatik evrede moleküler testlerin yapılması ve güvenli aralıkta hasta için uygun tedaviye ulaşılması sağlanabilir.(9, 10) Küratif tedavi edilen hastalarda 2 yıldan sonra nüks yada ikinci primer gelişme riski %1,5-2 arasındadır ve bu oranda normal topluma göre yüksek bir orandır.(11)

¹ Dr., Ankara Atatürk Sanatoryum E.A.H., kadirkocanoglu@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-5579-2135

Tablo 1. KHDAK Takip Tablosu(23)

KHDAK Evresi	Definitif Tedavi Yöntemi	Takip Periyodu	Klinik Değerlendirme	Önerilen Görüntüleme
Evre 1-2	Cerrahi	İlk 2-3 yıl: 6 ayda bir Sonraki yıllar: yılda bir	Her vizitte anemnez ve fizik muayene	Her vizitte sürrenalleride kapsayan kontrast(+/-) toraks BT 2-3 yılın sonunda düşük doz toraks BT Semptomatikse beyin MR Gerekliliğe göre PET/BT
Evre 1-2	Definitif RT	İlk 3 yıl: her 3-6 ayda bir Sonraki 2 yıl: 6 ayda bir Sonraki yıllar: yılda bir	Her vizitte anemnez ve fizik muayene	Her vizitte sürrenalleride kapsayan kontrast(+/-) toraks BT 5 yılın sonunda düşük doz toraks BT Semptomatikse beyin MR Gerekliliğe göre PET/BT
Evre 3-4	Cerrahi veya definitif RT			

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2023;73(1):17-48.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA, editors. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo clinic proceedings*; 2008: Elsevier.
3. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(8):694-705.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39-51.
5. Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy. *Chest*. 2003;123(1):272S-83S.
6. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *Journal of pain and symptom management*. 2000;19(2):137-53.
7. Harpole Jr DH, Herndon JE, Young Jr WG, Wolfe WG, Sabiston Jr DC. Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer*. 1995;76(5):787-96.
8. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Hasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*. 2019;393(10185):2051-8.
9. Lou F, Sima CS, Rusch VW, Jones DR, Huang J. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(5):1755-61.
10. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(18):4502-11.
11. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1335-45.
12. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(1):75-82.
13. McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG, Colditz GA, Wong ML, Francescatti AB, et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival: a nationally representative cohort study. *Annals of surgery*. 2018;268(4):632-9.
14. Subramanian M, Liu J, Greenberg C, Schumacher J, Chang GJ, McMurry TL, et al. Imaging surveillance for surgically resected stage I non-small cell lung cancer: Is more always better? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;157(3):1205-17. e2.
15. Calman L, Beaver K, Hind D, Lorigan P, Roberts C, Lloyd-Jones M. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(12):1993-2004.
16. Benamore R, Shepherd FA, Leighl N, Pintilie M, Patel M, Feld R, Herman S. Does intensive follow-up alter outcome in patients with advanced lung cancer? *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(4):273-81.
17. Ho Q-A, Harandi NK, Daly ME. Clinical Impact of Frequent Surveillance Imaging in the First Year Following Chemoradiation for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer*. 2017;18(4):410-4.
18. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming

- eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):990-1003.
19. Henschke CI, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomographic screening for lung cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:321-5.
 20. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, Domas J, Girard P, Trédaniel J, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(9):1180-8.
 21. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):753-66.
 22. Postmus P, Kerr K, Oudkerk M, Senan S, Waller D, Vans-teenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2017;28:iv1-iv21.
 23. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024;22(4):249-74.
 24. Padole A, Ali Khawaja RD, Kalra MK, Singh S. CT radiation dose and iterative reconstruction techniques. *American journal of roentgenology*. 2015;204(4):W384-W92.
 25. Takahashi M, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Ushio N, Murata K. Detection of mediastinal and hilar lymph nodes by 16-row MDCT: Is contrast material needed? *European journal of radiology*. 2008;66(2):287-91.
 26. Gambazzi F, Frey LD, Bruehlmeier M, Janthur W-D, Graber SM, Heuberger J, et al. Comparing two imaging methods for follow-up of lung cancer treatment: a randomized pilot study. *The Annals of thoracic surgery*. 2019;107(2):430-5.
 27. Reddy JP, Tang C, Shih T, Kim B, Kim C, Nguyen Q-N, et al. Influence of surveillance PET/CT on detection of early recurrence after definitive radiation in stage III non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2017;18(2):141-8.
 28. Sudarski S, Henzler T, Schoenberg SO. Post-therapeutic positron emission tomography/computed tomography for early detection of non-small cell lung cancer recurrence. *Translational Lung Cancer Research*. 2013;2(4):295.
 29. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Onishi Y, Matsumoto K, et al. Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients. *European journal of radiology*. 2010;74(3):458-64.
 30. Choi SH, Kim YT, Kim SK, Kang KW, Goo JM, Kang CH, Kim JH. Positron emission tomography-computed tomography for postoperative surveillance in non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92(5):1826-32.
 31. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, Ball DL. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(11):1605-13.
 32. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Banzo I, Rubio-Vassallo AS, Del Castillo-Matos R, et al. Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Lung Cancer*. 2013;81(1):71-6.
 33. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martz C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: a nationally representative cohort study. *Lung Cancer*. 2016;102:108-17.
 34. Franco I, Chen Y-H, Chipidza F, Agrawal V, Romano J, Baldini E, et al. Use of frailty to predict survival in elderly patients with early stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Journal of geriatric oncology*. 2018;9(2):130-7.
 35. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kołodziejcki L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clinical chemistry*. 2002;48(11):1931-7.
 36. Brechot J, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Fretault J, Rochemaure J, Chastang C. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *European Journal of Cancer*. 1997;33(3):385-91.
 37. Yu D, Du K, Liu T, Chen G. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(6):11145-56.
 38. Kozu Y, Maniwa T, Takahashi S, Isaka M, Ohde Y, Nakajima T. Prognostic significance of postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with completely resected pathological-stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;8:1-7.
 39. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(1):216-21.
 40. Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, et al. Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(9):808-12.
 41. Reinmuth N, Brandt B, Semik M, Kunze W-P, Achatzy R, Scheld HH, et al. Prognostic impact of Cyfra21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2002;36(3):265-70.
 42. Ohwada A, Takahashi H, Nagaoka I, Iwabuchi K, Mikami O, Kira S. Effect of cigarette smoke on the mRNA and protein expression of carcinoembryonic antigen (CEA), a possible chemoattractant for neutrophils in human bronchioloalveolar tissues. *Thorax*. 1995;50(6):651-7.
 43. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early detection of molecular resi-

- dual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer discovery*. 2017;7(12):1394-403.
44. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017;545(7655):446-51.
 45. Provencio M, Nadal E, Insa A, Campelo RG, Casal J, Dómine M, et al. Perioperative chemotherapy and nivolumab in non-small-cell lung cancer (NADIM): 5-year clinical outcomes from a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(11):1453-64.
 46. Sun D-S, Hu L-K, Cai Y, Li X-M, Ye L, Hou H-Y, et al. A systematic review of risk factors for brain metastases and value of prophylactic cranial irradiation in non-small cell lung cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(3):1233-9.
 47. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi89-vi98.
 48. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(3):272-8.
 49. Li N, Zeng Z-F, Wang S-Y, Ou W, Ye X, Li J, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with fully resected stage IIIA-N2 nonsmall-cell lung cancer and high risk of cerebral metastases after adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2015;26(3):504-9.

METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Pınar ÇOBAN EŞDUR¹

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) dünyada en önemli kansere bağlı ölüm sebeplerinden birisidir. 2024 yılında tahmini 234.580 yeni akciğer kanseri (erkeklerde 116.310 ve kadınlarda 118.270) tanısı konulup 125.070 kişinin (erkeklerde 65.790 ve kadınlarda 59.280) akciğer kanseri nedeniyle ölmesi beklenmektedir (1). Akciğer kanserlerinde 5 yıllık yaşam beklentisi %25,4 olup bu oran adenokarsinom alt tipinde %32,2 dir (2). Akciğer kanseri insidansında 2006 yılından beri yıllık olarak kadınlarda %1, erkeklerde %2,5 oranında azalma görülmektedir. Akciğer kanserlerinden ölümlerin yaklaşık %81'inin sigara kaynaklı olduğu saptanmıştır (1). KHDAK hastalarında stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR), radyoterapi (RT), hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler gibi yeni tedavi seçenekleri gelişmiştir (3-8). Bu yeni tedavilerle birlikte 2 yıllık yaşam süreleri 2009-2010 yıllarında %34 iken bu oranı 2015-2016 yılları arasında %42'ye yükselmiştir (9). Uluslararası Kanser Araştırma ajansı verilerine göre etiyolojide sigara dışında; arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, krom, kömür dumanı, dizel dumanı, nikel, silika, is ve uranyum gibi etkenlerde yer almaktadır (10-12). Özellikle asbestin sigara içen kişilerde

akciğer kanseri gelişme riski arttırdığı ve akciğer kanserlerinin yaklaşık %3-4' ünün asbest maruziyetine bağlı olduğu düşünülmektedir (13). Yapılan 20 den fazla çalışmada hormon replasman tedavisinin (HRT) kadınlarda akciğer kanseri riskini arttırıp arttırmadığı irdelenmiş; sonuçlar tutarsız saptanmıştır fakat HRT alan post menopozal kadınlarda akciğer kanserine bağlı ölümlerde artış olduğu saptanmıştır (14). Ulusal Akciğer Tarama Çalışması'na göre yüksek riskli kişilerde (30 paket yıl sigara ve asbest vb öyküsü olan) düşük doz tomografi taraması akciğer kanserine bağlı ölümlerde %20 azalma sağlamıştır (15). Tüm akciğer kanserlerinin %80'ini KHDAK oluşturmaktadır. Bunlarda nonskuamöz (çoğu adenokarsinom olmakla beraber, büyük hücreli karsinom ve diğer tipler) ve skuamöz (epidermoid) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (16). Bazı prognostik faktörler KHDAK de sağ kalımı belirler. İyi prognostik faktörler arasında; tanı anında erken evre olması, iyi performans durumu (ECOG 0-1), kadın cinsiyet ve kilo kaybının %5'den az olması yer almaktadır (17). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından karşılanan hedefe yönelik tedavilerin verilebilmesi için; metastatik adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve NOS olarak bilinen alt tip adlandırılmayan hastala-

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drpınar7535@gmail.com, ORCID ID : 0000-0002-4487-9139

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74:12-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38230766>.
2. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program [Cited 2024 February 20] National Cancer Institute; 2023. Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
3. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018;6:75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012210>.
4. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014;32:973-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.
5. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
6. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:745-758. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
7. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:292-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
8. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>.
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
10. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens-Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.
11. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
12. Humans IWGotEoCRt. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:11-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189751>.
13. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113>.
14. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.
15. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
17. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389>.
18. Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer* 2019;20:30-36 e33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30279110>.
19. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 2020;140:35-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855703>.
20. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>.
21. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-iv21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881918>.
22. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program [Cited 2022 October 4] National Cancer Institute; 2022. Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
23. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681-1690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718890>.
24. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>.
25. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-e190S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.
26. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescrip-

- tion, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
27. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.
 28. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus nonplatinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-2936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>.
 29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.
 30. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691125>.
 31. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093>.
 32. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:139-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904577>.
 33. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.
 34. Yıldız A, Şahin Z, Forouz A. İmmünoterapide Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT. *Nucl Med Semin*. 2021 Jul;7(2):196-211. doi:10.4274/nts.galenos.2021.0019.
 35. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:753-766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31829901>.
 36. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e437S-e454S. Available at:
 37. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108564>.
 38. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, et al. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer* 2011;117:2779-2790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495026>.
 39. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013;119:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165743>.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Ayberk BAYRAMGİL¹

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) insidansı dünya genelinde azalmasına rağmen hala önemli bir sayıda hastada görülmektedir. Dünyada 2020'de 2,2 milyon yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının 300.000'inin KHAK olduğu düşünülmektedir (1). KHAK ağır sigara içicilerinde görülmektedir. Hiç sigara içmeyen kişilerde oldukça nadir görülmeyle beraber bazı vaka serilerinde %2'lik bir kısmı temsil etmektedir (2). Önceki yıllarda KHAK oranı akciğer kanserleri içerisinde daha fazla görülmekteyken sigara kullanımının azalması bu oranın azalmasını sağlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserlerinin %14'ünü KHAK oluşturmaktadır (3). KHAK vakalarının %50'sini kadınlar oluşturmaktadır.

KHAK, nöroendokrin kökenli tümörler grubuna dahil edilen yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur (4). Diğer nöroendokrin tümörlerden farklı olan epidemiyolojik, klinik, histolojik ve moleküler özellikleri ile ayrılmaktadır. Nöroendokrin kökenli tümörlerden olan büyük hücreli nöroendokrin karsinomu (BHNEK) da yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdendir. BHNEK'in biyolojik davranışının KHAK ile benzer olduğu

düşünülmektedir ve bu benzerlik gen ekspresyonlarıyla proteomik profillerin sıkça örtüşmesi ile desteklenmektedir.

Tümör hücreleri lenfositlerin yaklaşık iki katı boyutunda, küçük mavi malign hücrelerle karakterizedir. Az miktarda sitoplazmaya sahip küçük hücrelerden oluşmaktadır. İnce granüler nükleer kromatin ve belli belirsiz nükleoller ile karakterizedir (5). Mitotik figürlerin yaygın olmasıyla birlikte nekroz geniş çaplı olabilir. Ki67 çoğunlukla %80 üzerindedir (6). Hızlı iki katına çıkma süresi, yüksek büyüme oranı ve metastazların erkenden gelişmesi ile küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) ile ayrılır. KHAK tanısı ışık mikroskopuyla konur. KHAK teşhisini desteklemek için üç nöroendokrin tümör belirteci olan kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 (NCAM) kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin negatif olması KHAK tanısını dışlamaz. %10'a kadar vakada bu üç belirtecin aynı anda negatif bulunabilir. İnsulinoma ilişkili belirteç-1 (INSM1) yeni nöroendokrin belirteçlerdendir. CD56'dan daha spesifik olan bu belirtecin duyarlılığı ise benzerdir. Ayrıca nöron-spesifik enolaz (NSE), dopa-dekarboksilaz, kalsitonin, gastrin-releasing peptid (GRP) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) eksprese

¹ Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ayberkbayramgil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1782-7808

SINIRLI EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ TAKİP TABLOSU

	YILLAR					
	1	2	3	4	5	5.YILDAN SONRA
ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
KAN TAHLİLLERİ	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
TORAKS – BATIN BT	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
KRANIYAL MR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
FDG-PET/BT	ENDİKASYON VARSA					

YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ TAKİP TABLOSU

	YILLAR					
	1	2	3	4	5	5.YILDAN SONRA
ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE	2 AYDA BİR	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
KAN TAHLİLLERİ	2 AYDA BİR	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
TORAKS – BATIN BT	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
KRANIYAL MR	3 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	6 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
FDG-PET/BT	ENDİKASYON VARSA					

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence ve mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007; 25:561.
- Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol* 2023; 18:31
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1243.
- Travis WD. Lung cancer pathology: current concepts. *Clin Chest Med* 2020;41:67-85. doi:10.1016/j.ccm.2019.11.001. PMID: 32008630.
- Moran CA, Suster S, Coppola D, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009;131:206-221. doi:10.1309/AJCP9H1OTMUCS-KQW. PMID: 19141381.
- Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer ve its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):334–346.
- Baine MK, Hsieh M-S, Lai WV, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, ve YAP1: A comprehensive immunohistochemical ve histopathologic characterization. *J Thorac Oncol* 2020;15(12):1823–1835.
- George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524:47.
- Kaye FJ. RB and cyclin dependent kinase pathways: defining a distinction between RB and p16 loss in lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6908.
- Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al. Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57:847–851.
- Verbalis JG, Grossman A, Hoybye C, et al. Review ve analysis of differing regulatory indications ve expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1201–1207.
- Zelen M. Keynote address on biostatistics ve data retrie-

- val. *Cancer Chemother Rep* 1973;4(2):31–42.
14. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89:523.
 15. Martínez-García E, Irigoyen M, González-Moreno O, et al. Repetitive nicotine exposure leads to a more malignant and metastasis-prone phenotype of SCLC: a molecular insight into the importance of quitting smoking during treatment. *Toxicol Sci* 2010; 116:467.
 16. Gronowitz JS, Bergström R, Nôu E, et al. Clinical ve serologic markers of stage ve prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990;66(4):722–732.
 17. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89(3):523–533.
 18. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production ve small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):21–27.
 19. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: Posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years—an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1215–1220.
 20. Hiltermann TJN, Pore MM, van den Berg A, et al. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: A predictive ve prognostic factor. *Ann Oncol* 2012;23(11):2937–2942.
 21. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1049.
 22. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer* 2017; 109:78.
 23. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30:1692.
 24. Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:106.
 25. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394:1929.
 26. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890.
 27. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:592.
 28. Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10:158.
 29. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 316:912.
 30. Rosenthal S, Tattersall MH, Fox RM, et al. Adjuvant thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: Ten year follow-up of a randomized study. *Lung Cancer* 1991; 7:235.
 31. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20:3054.
 32. IMFINZI (durvalumab) injection, for intravenous use. United States prescribing information. Revised December 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761069s049lbl.pdf (Accessed on December 06, 2024).
 33. NCCN guidelines. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Accessed on April 04, 2013).
 34. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, et al. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol* 2000; 48:243.
 35. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:183.
 36. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476.
 37. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1:5.
 38. Xu J, Yang H, Fu X, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Surgically Resected Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12:347.
 39. Zhu H, Guo H, Shi F, et al. Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer, but not for stage I disease. *Lung Cancer* 2014; 86:334.
 40. Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer* 2018; 9:433.
 41. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology

- Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:77.
42. Daly ME, Ismaila N, Decker RH, et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39:931.
 43. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:664.
 44. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27:78.
 45. Johnson BE, Patronas N, Hayes W, et al. Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 1990; 8:48.
 46. Herskovic AM, Orton CG. Elective brain irradiation for small cell anaplastic lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:427.
 47. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1215.
 48. Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J 2nd, et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1998; 16:1954.
 49. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001990.
 50. Giordano KF, Jatoi A, Adjei AA, et al. Ramifications of severe organ dysfunction in newly diagnosed patients with small cell lung cancer: contemporary experience from a single institution. *Lung Cancer* 2005; 49:209.
 51. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44:406
 52. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220.
 53. Durvalumab injection, for intravenous use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761069s018lbl.pdf (Accessed on March 31, 2020).
 54. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017.
 55. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1991; 99:1425.
 56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. v1.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf (Accessed on June 21, 2016).
 57. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441.
 58. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658.
 59. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1225.
 60. LeChevalier T, Ibrahim N, Chomy P, et al. A phase II study of irinotecan in patients with small cell lung cancer progressing after initial response to first line chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:450a.
 61. DeVore R, Blanke C, Denham C, et al. Phase II study of irinotecan in patients with previously treated small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:451a.
 62. Naito Y, Yamada K, Imamura Y, et al. Rechallenge treatment with a platinum-based regimen in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2018; 35:61.
 63. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389:2063.
 64. Dowlati A, Hummel HD, Champiat S, et al. Sustained Clinical Benefit and Intracranial Activity of Tarlatamab in Previously Treated Small Cell Lung Cancer: DeLLphi-300 Trial Update. *J Clin Oncol* 2024; 42:3392.
 65. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC, et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995;222:700-710.
 66. Altorki N, Kent M, Pasmantier M. Detection of early-stage lung cancer: computed tomographic scan or chest radiograph? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1053-7.
 67. Manapov F, Klockung S, Niyazi M, et al. Timing of failure in limited disease (stage I-III) small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Tumori* 2013;99:656-660.

TİMOMA VE TİMİK KARSİNOM

Orçun CAN¹

GİRİŞ

Timüs epitel tümörleri, milyonda 1,3 ila 3,2 vaka arasında değişen yıllık insidansa sahip, nadir görülen torasik kanserlerin çeşitli bir grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histopatolojik sınıflandırmasına göre, bu tümörler iki ana türe ayrılır: Timomalar ve Timik karsinomlar. (1).

Timomalar, epitel tümör hücrelerinin morfolojisine, tümör dışı lenfositlerin oranına (B1'den B3'e doğru azalır) ve normal timik yapıya benzerliğine göre alt tiplere (A, AB, B1, B2, B3 ve diğer nadir varyantlar) ayrılır. "Benign timoma" terimi önerilmez. En sık görülen tip timoma olup vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Daha az agresif olma eğiliminde olsa da, optimum sonuçlar için tam cerrahi çıkarma önemlidir. Timomalar, milyonda 0,2 ila 0,5 vaka sıklığına sahip timik karsinomlardan önemli ölçüde daha yaygındır (2,3).

Timik karsinomlar, skuamöz hücreli karsinom en yaygın alt tipidir. Timus karsinomu, timomaya göre daha az sıklıkta görülür ancak daha agresiftir. Prognozu daha kötüdür, beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %55'tir. Nöroendokrin tümörler de timusta ortaya çıkabilir ve lokalize primer timik nöroendokrin tümörler, diğer timik karsinomlara benzer

şekilde cerrahi olarak çıkarılmaktan fayda görebilir. Buna rağmen, tekrarlama olasılığının yüksek olması nedeniyle prognozları kötüdür. Timik NET'ler en az yaygın tiptir. Prognozları oldukça değişkendir ve beş yıllık sağ kalım oranları %28 ile %75 arasında değişir. (3,4).

Timüs tümörleri en sık 50 ila 60 yaşları arasında teşhis edilir, ancak çocuklarda ve yaşlı bireylerde de görülebilir. Genel olarak güçlü bir cinsiyet eğilimi yoktur, ancak çoğu çalışmada A, AB ve B1 alt tiplerinde hafif bir kadın baskınlığı gözlemlenmiştir, buna karşın timus karsinomları hafif bir erkek baskınlığı göstermektedir.

Hiçbir çevresel veya enfeksiyöz etkenin timik epitel tümörlerinin gelişimiyle kesin olarak bağlantılı olduğu saptanmamıştır. Radyasyon maruziyeti, solid organ nakli veya immüno-supresyon (HIV'li hastalar dahil) sonrasında nadir timoma vakaları bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda timoma'yı timik rebound hiperplazisinden ayırt etmek gerekebilir.

Çoklu endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) gibi genetik yatkınlığın, timoma ve timik karsinoidlerin gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür, zira bu durumlar ailevi oluşum ve kansere yatkınlık sendromlarıyla ilişkilendirilmiştir (4,5).

¹ Dr., Acıbadem Maslak Hastanesi Tıbbi Onkoloji Sarıyer, drorcuncan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9400-105X

Tablo 2. Timoma ve Timik Karsinomda Takip

Tümör Evre/ Tipi	Takip Periyodu	Klinik Değerlendirme	Görüntüleme	Laboratuvar
Evre I-II Timoma	Postop 3. Ay İlk 5 yıl Yılda bir 10.yıla kadar 2 yılda bir	Fizik muayene, Miyastenia gravis bulgularısorgulaması İmmün Yetmezlik ve anemi sorgulaması	Kontrastlı Toraks BT	İlk tanıda ve ihtiyaç duyulursa Hemogram Retikulosit Asetilkolin reseptör antikoru
Evre III-IV Timoma	Postop 3.ay 0-2 yıl 6 ayda bir, ardından 10.Toyıla kadar yılda bir	Fizik muayene, Miyastenia gravis bulgularısorgulaması İmmün Yetmezlik ve anemi sorgulaması	Kontrastlı Toraks BT	İlk tanıda ve ihtiyaç duyulursa Hemogram Retikulosit Asetilkolin reseptör antikoru
Evreden bağımsız R1-R2 rezeke Timoma	Postop 3.ay 0-2 yıl 6 ayda bir, ardından 10.yıla kadar yılda bir	Fizik muayene, Miyastenia gravis bulgularısorgulaması İmmün Yetmezlik ve anemi sorgulaması	Kontrastlı Toraks BT	İlk tanıda ve ihtiyaç duyulursa Hemogram Retikulosit Asetilkolin reseptör antikoru
Timik Karsinom	Postop 3. ay 0-2 yıl 6 ayda bir, ardından 5. yıla kadar yılda bir	Fizik muayene	Kontrastlı Toraks BT gerekli görülürse PET-CT	

olan timomalı hastalarda bile timektomi sonrası miyastenia gravis gelişebilir (74,75).

Ameliyattan önce asemptomatik olan bir hasta da ameliyat sonrası miyastenia gravis geliştiğinde, ameliyat öncesi anti-asetilkolin reseptör antikoru sıklıkla pozitifdir, ancak ameliyattan önce antiko- run negatif olduğu durumlarda bile miyastenia gravis gelişir

Ayrıca timoma ameliyatı geçiren bir hastanın takibinde miyastenia gravis geliştiği ve yakından incelendiği ve timoma nüksünün tespit edildiğine dair bir rapor da bulunmaktadır (74,75).

Yukarıdakilere dayanarak kesin tedaviden sonra anti-asetilkolin reseptör antikolarlarının ölçülme- sinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, timoma olgularında sekonder kanserlerin (multipl kanserler) timoma dışı olgu- lara göre daha sık görüldüğü, takiplerde bu kanserlerin erken tanısının da akılda tutulması gerek- tiği bildirilmektedir (76,77).

KAYNAKLAR

1. De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 123–130.
2. Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Marx A. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: Travis WB (ed), *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press 2004; p. 146.
3. Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 596–611
4. Kojima Y, Ito H, Hasegawa S et al. Resected invasive thymoma with multiple endocrine neoplasia type 1. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 171–173.
5. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546–551.
6. Seki S, Koyama H, Ohno Y et al. Diffusion-weighted MR imaging vs. multi-detector row CT: direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *Eur J Radiol* 2014; 83: 835–842.
7. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S143–S147.
8. Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmu-

- nity and beyond. *J Thorac Oncol* 2010; 5(Suppl 4): S266–S272.
9. Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, Sano Y; Japanese Association for Research of Thymus. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May;49(5):1510-5. doi: 10.1093/ejcts/evz380. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537756.
 10. Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, Sano Y; Japanese Association for Research of Thymus. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May;49(5):1510-5. doi: 10.1093/ejcts/evz380. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537756.
 11. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(3):941-5
 12. Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S102–S109.
 13. Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol* 2015; 84: 524–533.
 14. Priola AM, Priola SM, Ciccone G et al. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology* 2015; 274: 238–249.
 15. Henschke CI, Lee IJ, Wu N et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology* 2006; 239: 586–590
 16. Evans AG, French CA, Cameron MJ et al. Pathologic characteristics of NUT midline carcinoma arising in the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 222–1227.
 17. Kaira K, Endo M, Abe M et al. Biologic correlation of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D- glucose uptake on positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3746–3753.
 18. Marchevsky A, Marx A, Ströbel P et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1724–S1729.
 19. Wang H, Sima CS, Beasley MB et al. Classification of thymic epithelial neoplasms is still a challenge to thoracic pathologists: a reproducibility study using digital microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 658–663.
 20. Den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S125–S130.
 21. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1710–S1716.
 22. Detterbeck F. Towards a TNM based prognostic classification for thymic tumours. *J Thorac Oncol* 2013; 8(Suppl 2): S68 (abst. MS16.2).
 23. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1698–S1704.
 24. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S65–S72.
 25. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1698–S1704.
 26. Marom EM, Milito MA, Moran CA et al. Computed tomography findings predicting invasiveness of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1274–1281.
 27. Zhao Y, Chen H, Shi J et al. The correlation of morphological features of chest computed tomographic scans with clinical characteristics of thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 [Epub ahead of print].
 28. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ, Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1691–S1697.
 29. Detterbeck FC, Moran C, Huang J et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thoracic Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1730–S1738.
 30. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 440–445.
 31. Patel S, Macdonald OK, Nagda S et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1797–1801.
 32. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 95–100.
 33. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1641–1647.
 34. Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 911–919.
 35. Girard N, Mornex F, Van Houtte P et al. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 119–126.
 36. Attaran S, McCormack D, Pilling J, Harrison-Phipps K. Which stages of thymoma benefit from adjuvant chemotherapy post-thymectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 273–275.
 37. Berruti A, Borasio P, Gerbino A et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. *Br J Cancer* 1999; 81: 841–845.
 38. Girard M, Lal R, Wakelee H et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7 Suppl 3): S1749–S1755.
 39. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 685–695.
 40. Kim ES, Putnam JB, Komaki R et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy,

- and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004; 44: 369–379.
41. Wright CD. Extended resections for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10 Suppl 3): S344–S347.
 42. Yellin A, Simansky DA, Ben-Avi R et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 83–87.
 43. Wright CD. Pleuropneumonectomy for the treatment of Masaoka stage IVA thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1234–1239.
 44. Hamaji M, Kojima F, Omasa M et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 602–607.
 45. Okuma Y, Saito M, Hosomi Y et al. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 323–331.
 46. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015; 26: 363–368.
 47. Benveniste MF, Korst RJ, Rajan A et al. A practical guide from the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) regarding the radiographic assessment of treatment response of thymic epithelial tumors using modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol* 2014; 9: S119–S124.
 48. Loehrer PJ, Sr, Chen M, Kim K et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3093–3099.
 49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymomas and Thymic Carcinomas V.1.2025.
 50. Sandri A, Cusumano G, Lococo F et al. Long-term results after treatment for recurrent thymoma: a multicenter analysis. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1796–1804.
 51. Mizuno T, Okumura M, Asamura H et al. Surgical management of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis based on the Japanese nationwide database. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 199–205.
 52. Lara PN, Jr, Bonomi PD, Faber LP. Retreatment of recurrent invasive thymoma with platinum, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Chest* 1996; 110: 1115–1117.
 53. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2060–2065.
 54. Palmieri G, Merola G, Federico P et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). *Ann Oncol* 2010; 21: 1168–1172.
 55. Loehrer PJ, Yiannoutsos CT, Dropcho S et al. A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18): abstr 7079.
 56. Loehrer PJ, Sr, Wang W, Johnson DH et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 293–299.
 57. Rajan A, Girard N, Marx A. State of the art of genetic alterations in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S131–S136.
 58. Giaccone G, Rajan A, Ruyter R et al. Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1270–1273.
 59. Salter JT, Lewis D, Yiannoutsos C et al. Imatinib for the treatment of thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(15s suppl): abstr 8116.
 60. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):177-86. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71181-7. Epub 2015 Jan 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):e105. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70095-1. PMID: 25592632; PMCID: PMC4401497
 61. Sato J, Satouchi M, Itoh S, Okuma Y, Niho S, Mizugaki H, Murakami H, Fujisaka Y, Kozuki T, Nakamura K, Nagasaka Y, Kawasaki M, Yamada T, Machida R, Kuchiba A, Ohe Y, Yamamoto N. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):843-850. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5. PMID: 32502444
 62. Conforti F, Zucali PA, Pala L, Catania C, Bagnardi V, Sala I, Della Vigna P, Perrino M, Zagami P, Corti C, Stucchi S, Barberis M, Guerini-Rocco E, Di Venosa B, De Vincenzo F, Cordua N, Santoro A, Giaccone G, De Pas TM. Avelumab plus axitinib in unresectable or metastatic type B3 thymomas and thymic carcinomas (CAVE-ATT): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1287-1296. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00542-3. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36096156.
 63. Zucali PA, De Pas TM, Palmieri G et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s suppl): abstr 7527.
 64. Arunachalam A, Zhang I, Zhao B, et al. Efficacy and safety of treatments for advanced thymic carcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2023; 176:132.
 65. Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:347.
 66. Giaccone G, Kim C. Durable Response in Patients With Thymic Carcinoma Treated With Pembrolizumab After Prolonged Follow-Up. *J Thorac Oncol* 2021; 16:483.
 67. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, et al. Single-center 40-year results of recurrence surgery for recurrent thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg*.
 68. Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, et al. The role of surgical treatment in recurrent thymic tumors. 2012;94(1):247-54.
 69. Hamaji M, Ali SO, Burt BM. Meta-analysis of surgical and non-surgical treatments in the treatment of recurrent thymoma. 2014;98(2):748-55.
 70. Bae MK, Byun CS, Lee CY, et al. Clinical outcomes and prognosis of treatment for recurrent thymoma 2012;7(8):1304-14.
 71. Mizuno T, Okumura M, Asamura H, et al; Japanese Thymus Research Association. Surgical treatment of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis

- based on a Japanese nationwide database 2015; 205Hani-uda M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amano J. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. *J Surg Oncol.* 2001 Nov;78(3):183-8. doi: 10.1002/jso.1146. PMID: 11745803.
72. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer.* 2003 Jul 1;105(4):546-51. doi: 10.1002/ijc.11099. PMID: 12712448
 73. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Postthymectomy myasthenia gravis: association with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody 2008;86(3):941-5.
 74. Sakuraba M, Onuki T, Nitta S. Measurement of antiacetylcholine receptor antibody in thymoma patients without complications of myasthenia gravis *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.*
 75. Pan CC, Chen PC, Wang LS, et al. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. 2001;92(9):2406-11.
 76. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10 Suppl 4):S260-5.

AKCİĞER NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Seval ORMAN¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörlerin (NET) % 20-30' unu akciğer nöroendokrin tümörleri oluşturmaktadır. Bu tümörlerin görülme sıklığı mevcut tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Tüm akciğer maligniteleri arasında görülme sıklığı % 1- 2 civarındadır (1, 2). Tanı anında hastaların metastatik evrede yakalanma oranı % 12,9 olup hastalık süresince bu oran % 20' lere kadar yükselmektedir (3).

Dünya genelinde insidans oranları yılda 100000 kişi başına 0,2 ile 2 arasında değişmektedir. Nöroendokrin farklılaşma ve yavaş klinik seyir gösterirler (4, 5). Kadınlarda ve beyaz ırkta görülme insidansı daha yüksektir (6). NET' ler gastrointestinal sistem başta olmak üzere akciğer, timus, tiroid, hipofiz, sürrenal glandlar ve overler gibi birçok farklı lokalizasyonda bulunabilirler. İlk olarak gastrointestinal sistem tutulurken ikinci sıklıkta akciğerlerde karşımıza çıkarlar (7).

Pulmoner nöroendokrin tümörlerin görülme sıklıkları sırasıyla küçük hücreli akciğer kanseri (% 20), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (% 3), tipik karsinoidler (% 2) ve atipik karsinoidler (% 0,2) şeklinde sıralanmaktadır (8).

Tipik NET' ler düşük dereceli (iyi diferansiye) ve düşük mitotik indekse sahip iken atipik NET' ler daha yüksek mitotik indeks ve/veya nekroza sahip orta dereceli tümörlerdir (6). Tipik karsinoidler atipik pulmoner NET' lere kıyasla 4 kat daha fazla görülmekte ve ortalama görülme yaşı 45 iken atipik NET' ler ortalama 55 yaş civarında izlenirler (2, 9).

Sigara içimi ile akciğer nöroendokrin tümörleri arasındaki ilişki belirsiz olmakla birlikte bilinen başka bir kanserojen veya çevresel etkene maruz kalmanın da kanser gelişiminde rolü gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalar atipik pulmoner NET' li hastaların daha yüksek oranda sigara içtiğine dikkat çekmiştir (4, 10).

Pulmoner nöroendokrin tümörlerin mutasyonel analizlerinde tipik karsinoidlerde SMAD4, atipik karsinoidlerde KIT, PTEN, HNF1A ve SMO; büyük hücreli NEK' lerde FGF2 ve küçük hücreli akciğer kanserinde JAK3, NRAS, RB1 ve VHL1 gibi çok sayıda genetik mutasyonların varlığı gösterilmiştir (11).

Pulmoner nöroendokrin tümörlerin neredeyse tamamı sporadiktir ancak nadiren multipl endokrin neoplazi Tip 1'e eşlik edebilirler (12). Multipl

¹ Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drseval1988@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6771-3263

Tablo 2. Tipik Karsinoid, Atipik Karsinoid ve Büyük Hücreli Nöroendokrin tümörlerin takip tablosu

Tümör Tipi	Takip Periyodu	Klinik Değerlendirme	Görüntüleme	Laboratuvar
Tipik Karsinoid	Postop 3.ayda Postop 6.ayda 6.ay -10 yıl : yılda bir kez (R1 rezeksiyon ve nod pozitifliğinde daha yakın izlem)	Fizik Muayene, Anamnez	Yılda bir: PA Akciğer Grafisi 3 yılda bir: Toraks + Abdominopelvik BT 5-10 yılda bir : Fiberoptik bronkoskopi Metastaz varlığında: 3-6 ayda bir Toraks BT+Abdominopelvik BT/MR	Tam kan sayımı, biyokimya profili İlk 2 yıl bakılabiliyorsa: Kromogranin A (rutin değil)
Atipik Karsinoid	Postop 3.ayda İlk 2 yıl: 6 ayda bir 2-10 yıl: yılda bir	Fizik Muayene, Anamnez	Toraks+ Abdominopelvik BT 1-3 yılda bir: Fiberoptik bronkoskopi Metastaz varsa: Somatostatin reseptör sintigrafisi(OctreoScan) lüzum halinde FDG PET/CT Metastaz şüphesinde: Kranial MR/BT, spinal MR, Karaciğer MR	Tam kan sayımı, Biyokimya profili İlk 2 yıl bakılabiliyorsa: Kromogranin A (rutin değil) Sendromik hastalarda : 24 saatlik idrarda 5-HİAA,serum ACTH, kortizol, GHRH, IGF-1
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	0-2 yıl: 3 ayda bir 2-3 yıl: 6 ayda bir sonrasında yılda bir izlem Metastatikse: 0-1 yıl: 2 ayda bir 2-3 yıl: 3 ayda bir 4-5 yıl: 6 ayda bir sonrasında yıllık izlem	Fizik Muayene, Anamnez	Toraks + Abdominopelvik BT 0-1 yıl: 3 ayda bir Kranial MR/ Kontrastlı Kranial BT sonrasında klinik şüphe varsa 6 ayda bir Rutin izlemde FDG-PET önerilmez	Tam kan sayımı, Biyokimya profili

KAYNAKLAR

1. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen M, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands: an epidemiological study with 2391 patients. *Annals of oncology*. 2001;12(9):1295-300.
2. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.
3. Brighi N, Lamberti G, Manuzzi L, Maggio I, Campana D. Therapeutic options in lung neuroendocrine tumors: between established concepts and new hopes. *Anti-Cancer Drugs*. 2019;30(7):649-54.
4. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-51.
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017;3(10):1335-42.
6. Thomas C, Jett J. SJ. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging-UpToDate [Internet]. [cited 2018 Dec 18].
7. Thomas C, Jett JR, Strosberg JR. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging. Waltham: UpToDate. 2019.
8. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2010;134(11):1628-38.
9. Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(2):339-43.
10. Froudarakis M, Fournel P, Burgard G, Bouros D, Boucheron S, Siafakas NM, et al. Bronchial carcinoids: a review of 22 cases. *Oncology*. 1996;53(2):153-8.
11. Vollbrecht C, Werner R, Walter RFH, Christoph DC, Heukamp LC, Peifer M, et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using

- targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *British journal of cancer*. 2015;113(12):1704-11.
12. Oliveira A, Tazelaar HD, Wentzlaff K, Kosugi N, Hai N, Benson A, et al. Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;91(11):2104-9.
 13. Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, et al. Commonwealth neuroendocrine tumour research collaboration and the North American neuroendocrine tumor society guidelines for the diagnosis and management of patients with lung neuroendocrine tumors: an international collaborative endorsement and update of the 2015 European neuroendocrine tumor society expert consensus guidelines. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1577-98.
 14. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3):362-87.
 15. Aubry M-C, Thomas Jr CF, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest*. 2007;131(6):1635-43.
 16. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso P, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004;26(1):165-72.
 17. Ruge M, Fassan M, Clemente R, Rizzardi G, Giacomelli L, Pennelli G, et al. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients. *Clinical cancer research*. 2008;14(1):149-54.
 18. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Human pathology*. 2000;31(10):1255-65.
 19. Thomas C, Jett JR, Strosberg JR. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging. UpToDate Link: <https://bit.ly/2x1z1z1MUN>. 2018.
 20. Pelosi G, Travis WD. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Pathologica*. 2021;113(5):377.
 21. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Modern Pathology*. 2022;35:36-50.
 22. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1240-2.
 23. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1604-20.
 24. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *Journal of thoracic oncology*. 2014;9(3):273-84.
 25. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Archiv*. 2017;471:713-20.
 26. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5-21.
 27. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(3):394-404.
 28. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2002;37(2):127-35.
 29. Moore W, Freiberg E, Bishawi M, Halbreiner MS, Matthews R, Baram D, et al. FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(7):501-5.
 30. Nessi R, Ricci PB, Ricci SB, Bosco M, Blanc M, Uslenghi C. Bronchial carcinoid tumors: radiologic observations in 49 cases. *Journal of thoracic imaging*. 1991;6(2):47-53.
 31. Jeung M-Y, Gasser B, Gangi A, Charneau D, Ducroq X, Kessler R, et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2002;22(2):351-65.
 32. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):525-34.
 33. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(3):798-810.
 34. Fischer S, Kruger M, McRae K, Merchant N, Tsao MS, Keshavjee S. Giant bronchial carcinoid tumors: a multidisciplinary approach. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(1):386-93.
 35. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):209-14.
 36. JONES JE, SHANE SR, GILBERT E, FLINK EB. Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ACTH by a bronchial carcinoid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1969;29(1):1-5.
 37. Scanagatta P, Montresor E, Pergher S, Mainente M, Bonadiman C, Benato C, et al. Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours: a review of 98 cases and our experience of two cases. *Chirurgia Italiana*. 2004;56(1):63-70.
 38. Filosso PL, Donati G, Rena O, Oliaro A. Acromegaly as manifestation of a bronchial carcinoid tumour. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2003;11(2):189-.
 39. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007;62(3):248-52.
 40. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(1):8-16.
 41. Carr LL, Chung JH, Achcar RD, Lesic Z, Rho JY, Yagihashi K, et al. The clinical course of diffuse idiopathic

- pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Chest*. 2015;147(2):415-22.
42. Riley L, Sutchu S, Lu L, Urbine D. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an asthma mimicker. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(5):e199-e200.
 43. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. *Cancer*. 2012;118(3):612-9.
 44. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *European Respiratory Journal*. 2016;47(6):1829-41.
 45. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd D. eds. *AJCC cancer staging manual*. 8th Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer. 2017:257-60.
 46. Magid D, Siegelman SS, Eggleston JC, Fishman EK, Zerhouni EA. Pulmonary carcinoid tumors: CT assessment. *Journal of computer assisted tomography*. 1989;13(2):244-7.
 47. Janson ET, Westlin J-E, Eriksson B, Ahlström H, Nilsson S, Öberg K. [111In-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *European Journal of Endocrinology*. 1994;131(6):577-81.
 48. Zwiebel B, Austin J, Grimes M. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT of location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology*. 1991;179(2):483-6.
 49. Terzi A, Lonardon A, Feil B, Spilimbergo I, Falezza G, Calabrò F. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004;26(6):1196-9.
 50. Filosso PL, Guerrero F, Falco NR, Thomas P, Garcia Yuste M, Rocco G, et al. Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage 1 typical carcinoids. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;55(2):273-9.
 51. Lucchi M, Melfi F, Ribechini A, Dini P, Duranti L, Fontanini G, et al. Sleeve and wedge parenchyma-sparing bronchial resections in low-grade neoplasms of the bronchial airway. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;134(2):373-7.
 52. Thomas C, Jett JR, Strosberg JR. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Treatment and prognosis. *UpToDate*; 2021.
 53. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2000;18(2):156-61.
 54. El Jamal M, Nicholson A, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2000;18(3):301-6.
 55. Morandi U, Casali C, Rossi G, editors. *Bronchial typical carcinoid tumors*. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2006: Elsevier.
 56. Stefani A, Morandi U, Urgese A, Rivasi F, Lodi R. Carinoid tumors of the lung: An analysis of 65 operated cases. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 1999;40(4):607.
 57. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest*. 2006;130(5):1405-11.
 58. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(10):1282-8.
 59. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;96(4):1156-62.
 60. Werr L, Bartenhagen C, Rosswog C, Cartolano M, Voegelle C, Sexton-Oates A, et al. TERT Expression and Clinical Outcome in Pulmonary Carcinoids. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;JCO. 23.02708.
 61. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(5):1781-5.
 62. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 1999;5(4):211-9.
 63. Cañizares MA, Matilla J, Cueto A, Algar J, Muguruza I, Moreno-Mata N, et al. Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence. *Thorax*. 2014;69(7):648-53.
 64. Kaplan B, Stevens CW, Allen P, Liao Z, Komaki R. Outcomes and patterns of failure in bronchial carcinoid tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2003;55(1):125-31.
 65. Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *ONCOLOGY-WILLISTON PARK THEN HUNTINGTON THE MELVILLE NEW YORK-*. 2006;20(12):1537.
 66. Marty-Ané C-H, Costes V, Pujol J-L, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(1):78-83.
 67. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, Lee RB, Mansour KA, Miller JL. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest*. 2001;119(1):14-8.
 68. Carretta A, Ceresoli G, Arrigoni G, Canneto B, Reni M, Cigala C, et al. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer*. 2000;29(3):217-25.
 69. Perkins P, Kemp BL, Putnam Jr JB, Cox JD. Pretreatment characteristics of carcinoid tumors of the lung which predict aggressive behavior. *American journal of clinical oncology*. 1997;20(3):285-8.
 70. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(1):70-6.
 71. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso P, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(4):439-51.

72. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *Journal of Clinical oncology*. 2009;27(28):4656-63.
73. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):224-33.
74. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
75. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjärd P, Fjällskog M-L, Öberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Annals of oncology*. 2001;12(10):1383-91.
76. Forde PM, Hooker CM, Boikos SA, Petrini I, Giaccone G, Rudin CM, et al. Systemic therapy, clinical outcomes, and overall survival in locally advanced or metastatic pulmonary carcinoid: a brief report. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(3):414-8.
77. Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer*. 1995;75(6):1386-90.
78. Fernandez FG, Battafarano RJ, editors. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2006: Elsevier.
79. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Control*. 2006;13(4):270-5.
80. Rekhman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(14):3618-29.
81. Kim HS, Lee JH, Nam SJ, Ock C-Y, Moon J-W, Yoo CW, et al. Association of PD-L1 expression with tumor-infiltrating immune cells and mutation burden in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(5):636-48.
82. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124(2):285-92.
83. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(2):348-52.
84. Kim C, McGrath JE, Xiu J, Nagasaka M, Ma PC, Nieva JJ, et al. Genomic and immunologic characterization of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Wolters Kluwer Health*; 2021.
85. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, Van Suylen RJ, den Bakker M, Groen HJ, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(1):33-42.
86. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, et al. Genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(3):757-65.
87. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, Shibuya K, Iizasa T, Kishi H, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Modern Pathology*. 2006;19(10):1358-68.
88. Nitadori J-i, Ishii G, Tsuta K, Yokose T, Murata Y, Kodama T, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma by tissue microarray analysis with a large antibody panel. *American journal of clinical pathology*. 2006;125(5):682-92.
89. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JMR, Ramos G, Cañizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(2):192-7.
90. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(8):1133-41.
91. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, Wang TJ, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a population-based study. *Clinical lung cancer*. 2020;21(2):e99-e113.
92. Glisson BS, Moran CA. Large-cell neuroendocrine carcinoma: controversies in diagnosis and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(10):1122-9.
93. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer*. 2006;53(1):111-5.
94. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(5):1802-7.
95. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Iwade Y, Takiguchi Y, Uno T, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(2):446-53.
96. Chen H, Ishihara M, Horita N, Kazahari H, Ochiai R, Tanzawa S, et al. Effect of adjuvant and Palliative Chemotherapy in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a systematic review and Meta-analysis. *Cancers*. 2021;13(23):5948.
97. Kenmotsu H, Niho S, Tsuboi M, Wakabayashi M, Ishii G, Nakagawa K, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin for completely resected high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: JCOG1205/1206. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(36):4292-301.
98. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine

- tumors of the lung. *Lung Cancer*. 2017;108:115-20.
99. George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nature communications*. 2018;9(1):1048.
 100. MG L, Mazieres J, CA V, Molinier O, Planchard D, Frapat V. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in large cell neuroendocrine lung cancer: results from a French retrospective cohort. *J Thorac Oncol*. 2017;12(Suppl):S702-S3.
 101. Tamragouri K, Chae YK, Chung J, Miller VA, Ali SM, Giles FJ. Molecular landscape of BRAF mutations in large cell neuroendocrine carcinoma of lung: An analysis of BRAF mutations and a case report of a BRAF non-V600E mutated tumor responding to targeted therapy. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
 102. De Pas TM, Giovannini M, Manzotti M, Trifirò G, Tofalorio F, Catania C, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung harboring EGFR mutation and responding to gefitinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(34):e819-e22.
 103. Wang Y, Shen YH, Ma S, Zhou J. A marked response to icotinib in a patient with large cell neuroendocrine carcinoma harboring an EGFR mutation: A case report. *Oncology Letters*. 2015;10(3):1575-8.

MALİGN MEZOTELYOMA

Nadiye SEVER¹

GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM) agresif ve ölümcül bir hastalıktır. Plevral ve peritoneal membranları etkiler ve asbest maruziyetinin yoğun olduğu bölgelerde daha sık rastlanır (1, 2).

Erkeklerde kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur(3). Birden fazla alt tipi olup malign plevral mezotelyoma (MPM) en sık görülen alt tipidir (4). Malign peritoneal mezotelyoma (MPeM) ikinci en sık görülen alt tip iken, perikardiyal ve tunika vejinalis mezotelyoması çok nadirdir. MM genellikle kötü bir prognoza sahip olup, plevral mezotelyomalı hastalarda medyan sağkalım 9 ay iken; nonplevral mezotelyomalı hastalar için ise bu süre 18 aydır (5). Epiteloid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere 3 ana histolojik alt tipi mevcuttur ve histolojik alt tipe göre de prognoz değişmektedir. Sarkomatoid alt tip en kötü prognoza sahiptir (6).

MPM'de nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük gibi semptomlara sık rastlanırken, MPeM'de karın ağrısı, karında şişlik ve kilo kaybı semptomlar daha çok görülebilmektedir. Ancak bu nonspesifik semptomlar nedeniyle erken teşhis genellikle zordur. Tanıda detaylı anamnez, fizik muayene, asbest maruziyeti sorgulaması, görüntüleme yön-

temleri ve histopatolojik değerlendirme kullanılır. Görüntüleme yöntemi olarak torakoabdominal tomografi sık tercih edilir. Ayrıca sistemik evreleme amaçlı ve bazen tedavi takibinde pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) de sık kullandığımız görüntüleme teknikleri arasındadır. Kesin tanı ise çoğunlukla biyopsi ile elde edilen örneklerin immünohistokimyasal incelemesiyle konulur.

MM hastalarında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum alkalin fosfataz dahil rutin laboratuvar testleri tedavi öncesi istenmektedir. Prognostik faydası nedeniyle laktat dehidrogenaz da istenen tetkikler arasında yer alır (7-9). Evreleme sonrası cerrahi aday olan hastalarda tedavide cerrahi ve sonrasında adjuvan tedavi tercih edilirken, cerrahiye aday olmayan hastalarda sistemik tedavi tercih edilir. Erken evrede küratif, ileri evrede ise palyatif amaçlı radyoterapi de tedavi seçenekleri arasındadır. Sistemik tedavi seçenekleri arasında sisplatin (alternatif olarak karboplatin) ve pemetreksed 6 döngüye kadar birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilir (10). Ayrıca nivolumab +ipilimumab tedavisi de rezeke edilemeyen MPM hastalarında histolojiye bakılmaksızın birinci basamakta önerilen sistemik tedavi seçeneklerindedir (11).

¹ Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.nadya@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7312-3827

125 (CA-125) takipte istenecek laboratuvar tetkiklerindedir. CA-125 artışı tümör nüksü yönünden şüphe uyandırsa da (29) klinik ve radyoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Görüntüleme yöntemleri arasında torakoabdominal BT (TABT) veya MR tercih edilebilir. Karında asit şüphesinde karın USG de kullanılabilir. Sıvı varlığından diagnostik parasetez yapılması önerilir. Plevral efüzyon gibi peritoneal efüzyon da hastanın yaşam kalitesini bozan nedenler arasındadır ve gerekli durumlarda intraperitoneal katater yerleştirilmesi gibi palyatif yaklaşımlar da tercih edilebilir.

Sistemik Tedavi Alan Hastalarda Takip

SRC ve HIPEC gibi küratif tedavilere uygun olmayan ve yaygın hastalığı olanlarda sistemik kemoterapi tercih edilen tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda takipler tedavi yanıtını değerlendirmek, tedaviye bağlı gelişebilecek toksisiteyi yönetmek ve hastanın palyatif destek ihtiyaçlarını karşılamak için yapılmalıdır. Tedavi yanıt değerlendirmesi 8-12 haftalık sürelerle yapılabilir. Klinik muayene ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak bu hastalarda tedaviye bağlı gelişebilecek karaciğer ve böbrek toksisitesi ile hematolojik toksisiteler açısından düzenli laboratuvar testleri ile değerlendirmeler yapılmalıdır. Ağrı ve beslenme desteği ihtiyacı her vizitte mutlaka değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak MPeM hastalarında da MPM gibi hem tedavi sürecinde hem de sonraki süreçte multidisipliner yaklaşım gerektirecek bir takip planına ihtiyaç vardır. Rehberlere uygun bir takip protokolü ile nüksler erken farkedilebilir ve zamanında müdahale edilebilir. Tedavi alan hastalarda ise hastanın tedaviye uyumu ve yaşam standartlarının iyileştirilmesi sağlanabilir.

DİĞER NADİR MEZOTELYOMALARDA TAKİP

Perikardiyal ve tunika vajinalis mezotelyomaları oldukça nadir görülen alt tiplerdir (30). Sınırlı sayıda vaka olması nedeniyle takip konusunda görüş birliği yoktur ve bireyselleştirilmiş bir takip planı benimsenmelidir. Perikardiyal mezotelyoma hastalarında perikardiyal efüzyona bağlı kardiyak tamponad gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar nadiren görülebilir (31). Takipte ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyoların düzenli takibi önemlidir. Tunika vajinalis mezotelyomasında ise skrotal kitle şeklinde nüks veya hidrosel görülebilir. Fizik muayene ve klinik gereklilik halinde USG ile değerlendirme önerilir.

Bu nadir mezotelyoma alt tiplerinde etkin bir takip protokolü, yalnızca hastalığın progresyonunu izlemekle kalmayıp aynı zamanda hasta merkezli, multidisipliner bir yaklaşım ile yaşam kalitesini ve klinik sonuçları optimize etmeyi hedeflemelidir.

KAYNAKLAR

1. Poulouen DL, Kopecka J. Malignant Mesothelioma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14).
2. Cunha P, Luz Z, Seves I, Sousa C, Skiappa, Ribeiro L, et al. [Malignant peritoneal mesothelioma -- diagnostic and therapeutic difficulties]. *Acta Med Port*. 2002;15(5):383-6.
3. Hiltbrunner S, Fleischmann Z, Sokol ES, Zoche M, Felley-Bosco E, Curioni-Fontecedro A. Genomic landscape of pleural and peritoneal mesothelioma tumours. *Br J Cancer*. 2022;127(11):1997-2005.
4. Letica-Kriegel AS, Leinwand JC, Sonett JR, Gorenstein LA, Taub RN, Chabot JA, et al. 50 Patients with Malignant Mesothelioma of Both the Pleura and Peritoneum: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(1):205-13.
5. Enewold L, Sharon E, Thomas A. Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer*. 2017;112:102-8.
6. Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*. 2015;196(1):23-32.
7. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113(3):723-31.
8. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000;55(9):731-5.

9. Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, McCachren S, Taub RN, Chun H, et al. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):274-81.
10. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44.
11. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (Check-Mate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.
12. Schumann SO, Kocher G, Minervini F. Epidemiology, diagnosis and treatment of the malignant pleural mesothelioma, a narrative review of literature. *J Thorac Dis.* 2021;13(4):2510-23.
13. Hoeg BL, Bidstrup PE, Karlsen RV, Friberg AS, Albieri V, Dalton SO, et al. Follow-up strategies following completion of primary cancer treatment in adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).
14. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1343-73.
15. Lauk O, Neuer T, Battilana B, Inci I, Furrer K, Weder W, et al. Proposal for a new local recurrence score in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2022;14(8):2835-44.
16. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, de Fonseca D, Edey A, Edwards J, et al. BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000266.
17. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2022;33(2):129-42.
18. van Zandwijk N. Clinical practice guidelines for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):724-5.
19. Patz EF, Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(5):961-6.
20. Banna GL, Addeo A, Zygoura P, Tsourti Z, Popat S, Curioni-Fontecedro A, et al. A prognostic score for patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) receiving second-line immunotherapy or chemotherapy in the ETOP 9-15 PROMISE-meso phase III trial. *Lung Cancer.* 2022;169:77-83.
21. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004;15(2):257-60.
22. Fortin M, Tremblay A. Pleural controversies: indwelling pleural catheter vs. pleurodesis for malignant pleural effusions. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):1052-7.
23. Brims F, Gunatilake S, Lawrie I, Marshall L, Fogg C, Qi C, et al. Early specialist palliative care on quality of life for malignant pleural mesothelioma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2019;74(4):354-61.
24. Luna J, Bobo A, Cabrera-Rodriguez JJ, Pagola M, Martin-Martin M, Ruiz MAG, et al. GOECP/SEOR clinical guidelines on radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *World J Clin Oncol.* 2021;12(8):581-608.
25. Jain V, Berman AT. Radiation Pneumonitis: Old Problem, New Tricks. *Cancers (Basel).* 2018;10(7).
26. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg.* 2019;83(4S Suppl 1):S59-S64.
27. Battifora H, McCaughey W. Tumors of the serosal membranes. *Armed Forces Institute of Pathology.* 1995.
28. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4560-7.
29. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregini E, Oliva DG, Laterza B, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):500-8.
30. Mezei G, Chang ET, Mowat FS, Moolgavkar SH. Epidemiology of mesothelioma of the pericardium and tunica vaginalis testis. *Ann Epidemiol.* 2017;27(5):348-59 e11.
31. Martinez-Giron R, Pantanowitz L, Martinez-Torre S, Pantanowitz J. Sudden cardiac death due to primary malignant pericardial mesothelioma: Brief report and literature review. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:185-8.

ÖZEFAGUS KANSERİ

Mahmut KARA¹

GİRİŞ

Ösefagus kanseri gün geçtikçe sıklığı artan ve 6. Sıklıkla ölüme neden olan kanser türüdür (1). Amerika ve Avrupa'da görülme sıklığı düşükken Asya ve Afrika'da görülme oranı daha yüksektir (2). Tümörün erken evrede yakalanması ve tedavisi önemlidir. Evreleme sisteminde TNM sistemi kullanılmaktadır (3). TNM sisteminde tümörün yaygınlığı değerlendirilmektedir (4). Endoskopik Ultrasonografi (EUS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri evrelemede başlıca kullanılan görüntüleme yöntemleridir (5). EUS özellikle lokal yaygınlıkta kullanılırken diğer görüntülemeler uzak metastazları göstermede faydalı tetkiklerdir.

EVRELEME VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Yeni teşhis edilen özofagus kanserinde uygun evreleme yapmak tedavi yönteminde hayati öneme sahiptir. Tedavi öncesi hem lokal hem uzak evreleme için görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. Lokal olan tümörlerin evrelemede en sık EUS kullanılmaktadır. EUS un TNM evrelemede

duyarlılığı %81-92 özgüllüğü ise %94-97dir. Tümörün T evresi arttıkça EUS duyarlılığı artmaktadır (6). EUS a göre saptanan Tis (in situ) tümörler mukozada sadece epitel hücrelerini tutarken T1a olan tümörler, lezyonun mukozadaki lamina propia ve muskularis mukozada olduğunu göstermektedir. Tedavi için EMR (endoskopik mukozal cerrahi) yeterli yöntemdir (7). T1b olan tümörlerde submukoza tutulumu mevcut olup T1a olan tümörlere göre lenf nodu tutulumu daha sık görülmektedir (8). Lenf nodu pozitif olan submukozal tümörlerde EMR yapılmasından kaçınılmalıdır. Çünkü bu tür vakalarda nüks riski yüksektir (9). Özellikle t1b olan tümörlerde bazı yayınlar ESD (endoskopik submukozal diseksiyon) önermekten bazıları ise özofajektomi ve LND(lenf nodu diseksiyonu) önermektedir (10,11). T2 tümörleri muscularis propiayı içeren tümörlerdir ve transmural tutulum izlenmez. T2 tümör olup lenf nodu tutulumu olmayan ve düşük risk faktörü olan tümörler (çapı<3cm olan ve iyi diferansiye olan) için özofajektomi önermektedir. T3 tümörler tunika adventisyaya uzanan tümörlerdir. T4 tümörler viseral yapılara uzanan tümörler olup T4a plevra, diyafram, azygos veni, periton ve perikarda uzanım göstermektedir. T4b ise aort, vertebra veya komşu

¹ Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mahonicaltes@gmail.com, ORCID id: 0009-0002-3090-8696

KAYNAKLAR

1. E.P. Simard, E.M. Ward, R. Siegel, A. Jemal Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008 CA Cancer J Clin, 62 (2012), pp. 118-128
2. Lightdale CJ: Esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 94::20,1999-29
3. Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. *N Engl J Med* 349::2241,2003-2252
4. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual (ed 6). New York, New York Springer, 2002, pp 1-294.
5. Botet JF, Lightdale CJ: Endoscopic sonography of the upper gastrointestinal tract. *AJR Am J Roent* 156::63,1991-68,
6. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1479.
7. Kanamoto A, Yamaguchi H, Nakanishi Y, et al. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87:1712.
8. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
9. Molena D, Schlottmann F, Boys JA, et al. Esophagectomy Following Endoscopic Resection of Submucosal Esophageal Cancer: a Highly Curative Procedure Even with Nodal Metastases. *J Gastrointest Surg* 2017; 21:62.
10. Abe S, Hirai Y, Uozumi T, et al. Endoscopic resection of esophageal squamous cell carcinoma: Current indications and treatment outcomes. *DEN Open* 2022; 2:e45.
11. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020; 32:452.
12. Flamen, P · Lerut, A · Van Cutsem, E. ...Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma *J Clin Oncol.* 2000; 18:3202-3210
13. Gertsen, E.C · Brenkman, H.J.F · van Hillegersberg, R. ...18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: a multicenter prospective Dutch cohort study (PLASTIC) *JAMA Surg.* 2021; 156, e215340
14. Cao, Y · Liao, C · Tan, A. ...Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract *Endoscopy.* 2009; 41:751-757
15. Kato, K · Ito, Y · Nozaki, I. ...Parallel-group controlled trial of surgery versus chemoradiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma *Gastroenterology.* 2021; 161:1878-1886
16. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. Zhu LL, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao GY, Liu C, Sun NN, Li XJ, Zhai SC, Niu LJ, Zhang JB, Ji HL, Li XM *PLoS One.* 2015;10(6):e0128616. Epub 2015 Jun 5.
17. Hoepfner, J · Lordick, F · Brunner, T. ... ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286) *BMC Cancer.* 2016; 16:503
18. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, Nieboer D, Spaander MCW, Valkema R, Lagarde SM, Wijnhoven BPL, van Lanschot JJB Accuracy of Detecting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2020;271(2):245.
19. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):996.
20. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4330.
21. Lucas Goense ¹, Richard van Hillegersberg Adjuvant Nivolumab in Esophageal Cancer with Positive Resection Margins: A Premature Leap? *Ann Surg Oncol.* 2024 Jun;31(6):3567-3568. doi: 10.1245/s10434-024-15158-3. Epub 2024 Mar 8.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11.
23. Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, Mansour JC, Reznik SI, Heitjan DF, Choti MA, Minter RR, Wang SC, Porembka MR Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):31.
24. Ni W, Yu S, Xiao Z, Zhou Z, Chen D, Feng Q, Liang J, Lv J, Gao S, Mao Y, Xue Q, Sun K, Liu X, Fang D, Li J, Wang D, Zhao J, Gao Y Postoperative Adjuvant Therapy Versus Surgery Alone for Stage IIB-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Oncologist.* 2021;26(12):e2151. Epub 2021 Aug 19.
25. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, Mercante G, Franceschini D, Franzese C, Scorsetti M, Marrari A, Cavina R, Marano S, Castoro C, Spriano G Oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(3):1029. Epub 2022 Mar 2.
26. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, Rizk NP Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol.* 2013 Dec;8(12):1558-62.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: <https://www.nccn.org/> (Accessed on September 05, 2024).
28. Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.185. Corrected at 4th printing, 2018.
29. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):277.
30. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle

- J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992;326(24):1593.
31. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):593.
 32. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, Lefevre JH, Turner K, Luc G, Mariette C Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3866. Epub 2015 Jul 20.
 33. Noordman BJ, Shapiro J, Spaander MC, Krishnadath KK, van Laarhoven HW Accuracy of Detecting Residual Disease After Cross Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer (preSANO Trial): Rationale and Protocol. *JMIR Res Protoc.* 2015;4(2):e79. Epub 2015 Jun 29.
 34. Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM Interventions for dysphagia in oesophageal cancer *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;
 35. Lu Z, Fang Y, Liu C, Zhang X, Xin X, He Y Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial *J Clin Oncol.* 2021;39(7):748. Epub 2021 Jan 8.
 36. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2022;40(11):1231. Epub 2022 Feb 17.
 37. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449.
 38. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:27.
 39. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42:2012.
 40. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:1181.
 41. Moehler M, Xiao H, Blum SI, et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023; 41:5388.
 42. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:392.
 43. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:234.
 44. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398:759.
 45. Horie Y, Miura K, Matsui K, Yukimasa A, Ohi S, Hamamoto T, Kawasaki H Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer.* 1996;77(10):1991.
 46. Park SR, Kim MJ, Nam BH, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kong SY, Park YI A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017;83:32. Epub 2017 Jul 14.

GEJ VE MİDE KANSERİ

Azer GÖKMEN¹**GASTRİK VE GASTROÖZEFAGİAL BİLEŞKE KANSERLERİ**

Mide kanseri, dünya çapında beşinci sırada görülen kanserdir. Tüm kanserler arasında en yüksek ikinci insidans ve mortalite oranına sahiptir.

Mide kanseri görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazladır. Başlangıç yaşı analizi, mide kanseri görülme sıklığının gençlerde gide rek arttığını ortaya koymuştur. Yılda 1 milyondan fazla yeni vakaya tanı konulmaktadır. Sıklıkla ileri evrede tanı konulması sebebiyle mide kanserinin mortalitesi yüksektir. (1)

Mide kanseri vakaları erken ve ileri evre mide kanseri olarak ikiye ayrılabilir. Erken evre mide kanserleri mukoza veya submukozayla sınırlıdır, lenf nodu metastazı yoktur.

İleri evre mide kanserleri ise mide kas tabakasını ve subserozayı invaze eden veya metastaz yapan tümörlerdir. Tümörün evresi, tedavinin etkinliğini ve tedavi stratejisini belirler. Örneğin, erken evre mide kanseri hastaları radikal cerrahi ve kemoterapi ile 5 yıllık sağkalım oranı % 90'dır. Bu nedenle erken evre mide kanserinin tedavi etkisi belirgindir. (2)

Etyolojik olarak mide kanseri *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, beslenme ve yaşam tarzı faktörleri ve genetik ile ilişkilidir. Mide kanseri için *H. pylori* dışındaki risk faktörleri; yaşlılık, düşük sosyoekonomik durum, sigara içmek, alkol tüketimi, aile predispozisyonu, pernisiyöz anemi ve tuzlu yiyeceklerdir. Mide kanseri riski, yüksek meyve ve sebze alımı ile azaltılabilir. (1)

Mide kanseri insidansındaki küresel düşüşün en önemli faktörlerinden biri, 1980'lerde *H. pylori* enfeksiyonunun mide ülseri hastalığına neden olduğu ve bunun mide kanserine ilerleyebildiğinin keşfedilmesidir. Mide ülseri semptomları olan hastalar artık rutin olarak antibiyotiklerle tedavi edilebilen *H. pylori* için test ediliyor. Yine de bu patojen gelişmekte olan ülkelerde mide kanserinin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam ediyor. Mide kanseri oranlarındaki düşüş en azından Batı ülkelerinde diyetdeki iyileştirmelere de bağlanabilir. Taze sebze ve meyvelerin artan tüketimi ve tuz oranı yüksek konserve gıdaların tüketiminin azaltılması, birçok kanserin insidansını azaltmıştır. Ancak, Doğu Asya ve Doğu Avrupa gibi bölgelerde beslenme şekli mide kanseri riskine katkıda bulunmaya devam ediyor; tuzla saklanmış yiyecekler, salamura yiyecekler ve tütsülenmiş yiyecekler

¹ Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, azergkmen90@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8708-0984

mab (ESCORT-1 st) (66), sintilimab (ORIENT-15) (64), tislelizumab (RATIONALE-306) (65) ve toripalimab (JUPITER-06) (67) yer alır.

Yanıt Değerlendirmesi: Yanıt aralıklı radyografik değerlendirme (genellikle her iki ila üç döngüde bir) karsinoembriyonik antijen (başlangıçta yüksekse) gibi serum tümör belirteçleri ve hastanın klinik durumu kombinasyonu kullanılarak değerlendirilir. Radyografik tümör yanıtı genellikle solid tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri kullanılarak ölçülür.

Tümör markerları ilk değerlendirmede yüksekse tedavi sırasında tedaviye yanıtın bir vekil ölçüsü olarak seri olarak değerlendirilebilirler. Serum tümör belirtecinin sürekli yükselen seviyeleri hastalığın ilerlemesini gösterse de bu tedavi stratejisinde bir değişiklik yapılmadan önce radyolojik çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Hastanın klinik durumu her zaman radyolojik ve tümör belirteç verileriyle birlikte dikkate alınmalı, böylece tedaviden klinik yarar gören hastalar olası radyolojik ilerlemeye rağmen bu tedavi rejiminde kalabilirler.

Tedavi Süresi: İleri özofagostrik kanserli yanıt veren hastalarda tedavi süresi özel olarak incelenmemiştir. Hastalığın ilerlemesinden önce veya modifiye edilmiş bakım tedavisi rejimlerinde bir tedavi rejiminin kesilmesine ilişkin yalnızca sınırlı veri vardır.

Genel olarak, hasta ilerleyici bir hastalığa sahip olana veya rejimle daha fazla tedaviye tahammül edemeyene kadar rejimler verilir. Her hastanın tedavi planının, tedavi rejimine tolerans, yanıt ve hastanın tedavi molaları veya değişiklikleri konusundaki isteklerine bağlı olarak kişiselleştirilmesi önerilmektedir.

SONUÇ

Mide kanseri, her yıl çok sayıda kişiyi etkileyen ve karşılanmamış bir klinik sorun olarak kalan heterojen bir hastalıktır. Mide kanseri, gelişmekte olan

ülkelerdeki popülasyonları çok daha şiddetli bir şekilde etkilemektedir. Hijyende iyileşme ve H. pylori'nin eradikasyonu gelişmekte olan ülkelerdeki mide kanseri istatistiklerini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Yine de ileri ve metastatik mide kanserinin düşük sağkalım istatistiklerini iyileştirmek için daha alınacak çok yol vardır. Sağkalımı önemli ölçüde artıran çok az tedavi olmasına rağmen, hastalarda birçok farklı yeni tedavi ve hedef değerlendirilmektedir. Araştırma ilerledikçe, hastalığın hayatta kalma istatistiklerini iyileştirmek için daha yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasında daha fazla ilerleme kaydedileceğini umuyoruz. (68)

KAYNAKLAR

1. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
2. Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol*. 2017;39(7):1010428317714626. Doi: 10.1177/1010428317714626.
3. Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updates Surg*. 2018;70(2):157-159. Doi: 10.1007/s13304-018-0543-3.
4. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60-70. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
5. Shah D, Bentrem D. Environmental and genetic risk factors for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2022;125(7):1096-1103. Doi: 10.1002/jso.26869.
6. Ochsner A, Weed TE, Nuessle WR. Cancer of the stomach. *Am J Surg*. 1981;141(1):10-4. Doi: 10.1016/0002-9610(81)90003-9.
7. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med*. 1987;82(3):439-46. Doi: 10.1016/0002-9343(87)90443-8.
8. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg*. 1979;138(5):703. Doi: 10.1016/0002-9610(79)90353-2.
9. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology*. 1986;27(6):558-9. Doi: 10.1016/0090-4295(86)90346-8.
10. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg*. 1992;79(12):1364-6. Doi: 10.1002/bjs.1800791241.
11. Marcus C, Subramaniam RM. PET/Computed Tomography and Precision Medicine: Gastric Cancer. *PET Clin*. 2017;12(4):437-447. Doi: 10.1016/j.cpet.2017.05.004.
12. Yamamichi N, Shimamoto T, Hirano C, et al. Clinicopathological features and prognosis of developed gastric cancer based on the diagnosis of mucosal atrophy and enlarged folds of stomach by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(4):947-954. Doi: 10.1007/s12328-021-01445-z.

13. Gotoda T, Ishikawa H, Kusano C, et al. Randomized controlled trial comparing the costs of gastric cancer screening systems between serological risk-based upper gastrointestinal endoscopy and the existing barium photofluorography: gastric cancer screening labeled by serum examination in place of aged gastric cancer organized screening systems (GALAPAGOS study). *Gastric Cancer*. 2024;27(1):36-48. Doi: 10.1007/s10120-023-01449-3.
14. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217-225. Doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
15. Lin JX, Yoon C, Desiderio J, et al. Development and validation of a staging system for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy and gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Br J Surg*. 2019;106(9):1187-1196. Doi: 10.1002/bjs.11181.
16. Lopez Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguiniz E, et al. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiologia (Engl Ed)*. 2023;65(1):66-80. Doi: 10.1016/j.rxeng.2022.10.011.
17. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*. 1997;41(3):314-9. Doi: 10.1136/gut.41.3.314.
18. Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(6):913-22. Doi: 10.1097/00004728-199911000-00015.
19. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1877-85. Doi: 10.1007/s003300000537.
20. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol*. 2002;41(2):161-7. Doi: 10.1016/s0720-048x(01)00418-1.
21. Pennington E, Bell S, Hill JE. Should video laryngoscopy or direct laryngoscopy be used for adults undergoing endotracheal intubation in the pre-hospital setting? A critical appraisal of a systematic review. *J Paramed Pract*. 2023;15(6):255-259. Doi: 10.1002/14651858.
22. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc*. 2000;14(10):951-4. Doi: 10.1007/s004640010040.
23. Zhou H, Li M. The Value of Gastric Cancer Staging by Endoscopic Ultrasonography Features in the Diagnosis of Gastroenterology. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:6192190. Doi: 10.1155/2022/6192190.
24. Murata Y. Endoscopic ultrasonography for determining the depth of cancer invasion in gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2000;35(5):402-3. Doi: 10.1007/s005350050368.
25. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005;103(11):2383-90. Doi: 10.1002/cncr.21074.
26. Smyth E, Schoder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012;118(22):5481-8. Doi: 10.1002/cncr.27550.
27. Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, et al. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(4):759-767. Doi: 10.1007/s00259-019-04429-x.
28. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. (68)Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2022;63(1):81-88. Doi: 10.2967/jnumed.120.258467.
29. Seeneevassen L, Bessedé E, Megraud F, et al. Gastric Cancer: Advances in Carcinogenesis Research and New Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7). Doi: 10.3390/ijms22073418.
30. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(4):525-9. Doi: 10.1007/s00259-001-0743-8.
31. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):173-8. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.022.
32. Sarella AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg*. 2006;191(1):134-8. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.10.015.
33. Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus*. 2016;29(3):236-40. Doi: 10.1111/dote.12332.
34. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S38-47. Doi: 10.1007/s10120-011-0047-z.
35. Bando E, Yonemura Y, Endou Y, et al. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. *Oncol Rep*. 1998;5(6):1483-8. Doi: 10.3892/or.5.6.1483.
36. Burke EC, Karpeh MS, Jr., Conlon KC, et al. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(5):411-5. Doi: 10.1007/BF02303859.
37. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2001;78(4):253-8. Doi: 10.1002/jso.1163.
38. Kochi M, Fujii M, Kanamori N, et al. Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):177-186. Doi: 10.1007/pl00011715.
39. Bold RJ, Ota DM, Ajani JA, et al. Peritoneal and serum tumor markers predict recurrence and survival of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1999;2(1):1-7. Doi: 10.1007/s101200050013.
40. Kim DY, Kim HR, Shim JH, et al. Significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen for the prognosis of gastric carcinoma patients. *J Surg Oncol*. 2000;74(3):185-

- 92.Do: 10.1002/1096-9098(200007)74:3<185::aid-jso4>3.0.co;2-0.
41. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol*. 2010;102(3):249-55.Do: 10.1002/jso.21624.
 42. Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg*. 2002;19(5):359-65; discussion 365.Do: 10.1159/000065838.
 43. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124 e5.Do: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
 44. Fong C, Johnston E, Starling N. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy Approaches to Gastric Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(9):1247-1268.Do: 10.1007/s11864-022-01004-9.
 45. Hu J, Yang Y, Ma Y, et al. Survival benefits from neoadjuvant treatment in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2022;11(1):136.Do: 10.1186/s13643-022-02001-7.
 46. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(2):204-13.Do: 10.3748/wjg.v12.i2.204.
 47. Kim SM, Park SH. Chemotherapy beyond second-line in advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8811-6.Do: 10.3748/wjg.v21.i29.8811.
 48. Woll E, Devries A, Eisterer W, et al. Chemotherapy in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1213-9.Do: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505058>Journal Article.
 49. Yang K, Chen MX, Choi YY, et al. The Effectiveness of Postoperative Chemotherapy on pT1bN0 and pT2N0 Gastric Cancer Patients with Risk Factors: An International Dual-Center Analysis. *Yonsei Med J*. 2021;62(2):109-117.Do: 10.3349/ymj.2021.62.2.109.
 50. Jin P, Ji X, Ma S, et al. Adjuvant chemotherapy indications for stage I gastric cancer patients with negative lymph node. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(6):101634. Do: 10.1016/j.clinre.2021.101634.
 51. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-1020. Do: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
 52. Whiting J, Sano T, Saka M, et al. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2006;9(2):74-81.Do: 10.1007/s10120-006-0360-0.
 53. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN). NCCN onkoloji klinik uygulama kılavuzları. Şurada mevcuttur: <https://www.nccn.org/> (Erişim tarihi 6 Haziran 2025).
 54. Park HS, Jung M, Kim HS, et al. Proper timing of adjuvant chemotherapy affects survival in patients with stage 2 and 3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):224-31.Do: 10.1245/s10434-014-3949-2.
 55. Greenleaf EK, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Impact on Survival for Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4203-4213.Do: 10.1245/s10434-016-5464-0.
 56. Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M, et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology*. 2010;78(1):54-61.Do: 10.1159/000292360.
 57. Lu Z, Fang Y, Liu C, et al. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):748-756.Do: 10.1200/JCO.20.01254.
 58. Anandavivelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):185-98.Do: 10.1038/nrclinonc.2015.200.
 59. Noronha V, Patil VM, Menon N, et al. Phase III randomized trial comparing palliative systemic therapy to best supportive care in advanced esophageal/GEJ cancer. *Int J Cancer*. 2024;155(12):2232-2245.Do: 10.1002/ijc.35111.
 60. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):658-63.Do: 10.1200/JCO.2004.07.042.
 61. van Meerden E, Eskens FA, van Gameren EC, et al. First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1348-52.Do: 10.1038/sj.bjc.6603750.
 62. Kubota Y, Shitara K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359231217967.Do: 10.1177/17588359231217967.
 63. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133-2141.Do: 10.1038/s41591-023-02465-7.
 64. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(21):2064-2074.Do: 10.1001/jama.2023.19918.
 65. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876.Do: 10.1136/bmj-2023-078876.
 66. Li S, Yu W, Xie F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):8.Do: 10.1038/s41467-022-35431-x.
 67. Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2024;30(2):552-559.Do: 10.1038/s41591-023-02721-w.
 68. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1179-1203. Do: 10.1007/s10555-020-09925-3.

PANKREAS KANSERİ

Zeliha BİRSİN¹

GİRİŞ

Pankreas kanseri, dünya genelinde en ölümcül malignitelerden biri olup, sıklığı ileri yaşlarda artmaktadır(1). Özellikle 65-75 yaş arası sıklığı belirgin ölçüde artış göstermektedir(2). Ek olarak sigara, alkol tüketimi, yüksek kalorili beslenme, obezite, tip 2 diyabet ve kronik pankreatit gibi birçok çevresel risk faktörü pankreas kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir(3-5). Pankreas kanserlerinin büyük çoğunluğu (> %80) somatik mutasyonlar nedeniyle gelişmektedir. Küçük bir kısmı ise, başta BRCA2 olmak üzere kalıtsal gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır(6). Hastalığın kendine has spesifik semptomlarının olmaması ve agresif doğası nedeniyle çoğu hasta tanı anında metastatik ya da lokal ileri evrededir. Hastaların ancak %15-20'si tanı anında cerrahi olarak tedavi edilebilecek erken evrededir(7).

Hastaların tanı anındaki evresine göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve bunların birlikte kullanımı ile tedavi planı yapılmaktadır. Halen cerrahi rezeksiyon, pankreas kanseri için küratif yaklaşımın temel tedavisidir(8). Fakat cerrahi sonrası özellikle de ilk iki yılda büyük oranda hastalık nüksü geliştiği bilinmektedir(9). Bu nedenle nüksleri erken saptamak, tedavi sırasında oluşabilecek

komplikasyonları yönetmek ve hayat kalitesini arttırmak amacıyla hastaların takip edilmesi oldukça önemlidir.

Tanısal Değerlendirme

Pankreas kanserinin büyük çoğunluğu, pankreasın ekzokrin bez kısmından kaynaklanan duktal adenokarsinomlardır(10). Pankreas kanserinin en sık görülen klinik belirtileri sarılık, kilo kaybı, epigastrik ağrı, iştahsızlık ve halsizliktir(11). Tümörlerin yaklaşık %70'i pankreas başında bulunurken, gövde ve kuyrukta %20-25'i bulunur ve daha az oranda olmak üzere diffüz bez tutulumu şeklindedir(12). Pankreas başından kaynaklanan tümörler daha çok sarılık ile kendini gösterip erken tanı ile saptanabilirken gövde ve kuyruk kısmındaki tümörler genellikle ileri evrede tanı alır. Rutin görüntülemeler sırasında insidental olarak da saptanan vakalar mevcuttur.

Pankreas kanseri tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Klinik şüphe halinde hem tanı koymak hem de rezektabilite açısından değerlendirilebilmek için pankreas protokolünde(-multifazik) kontrastlı BT ya da MRI çekimi önerilmektedir. Metastaz taraması amacıyla toraks ve pelvik BT ya da PET-BT görüntülemesi de yapıl-

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, zelihabirsin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2645-0785

Tablo 1. Küratif tedavisini tamamlamış pankreas kanseri hastalarının kısa, orta ve uzun dönemde takip sıklığı önerileri

DÖNEM	TAKİP ARALIĞI	TAKİP YÖNTEMİ
0-2 yıl	Her 3-6 ayda bir	- Klinik değerlendirme (ağrı, sarılık, kilo değişimi) - CA 19-9 düzeyi takibi - Kontrastlı BT veya MRI ile görüntüleme
2-5 yıl	Her 6 ayda bir	- Klinik değerlendirme - CA 19-9 düzeyi takibi - BT veya MRI
5 yıl ve sonrası	Yılda bir	- Klinik değerlendirme - CA 19-9 düzeyi takibi - BT veya MRI

multidisipliner yaklaşım ile hasta için uygun tedavi yaklaşımı planlanmalıdır.

Somatik ya da germline BRCA/PALB2 mutasyonu saptanan hastalara tıbbi genetik danışmanlığı verilmeli gerekirse aile taraması ve izlemi yapılmalıdır(6, 36).

Metastatik hastalarda takip ise hastanın tedavi ya da hastalık ilişkili semptomlarını tespit etmek ve bunları tedavi etmek, tedavi yanıtı izlemek ve progresyonları saptamak üzerinedir.

SONUÇ

Pankreas kanseri gibi oldukça agresif ve mortal seyreden bir hastalığın, küratif tedavisini tamamlamış hastaların izlemi konusunda kılavuzlar ve merkezler arasında bir fikir birliği olmasa da son yıllardaki eğilim, hastanın asemptomatik evrede nükslerini saptamanın tedavi seçeneklerini arttıracığı için, genel sağ kalım katkısı henüz tam olarak gösterilememiş olsa da kesitsel görüntülemeler ile takibin daha uygun olacağı yönündedir. Özellikle nüks riskinin en fazla olduğu ilk 2 yılda 3-6 ayda bir, fizik muayene, CA 19-9 düzeyi ve kesitsel görüntülemeler ile izlemin olası bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.2 yıldan sonra takip aralığını 6-12 ay yaparak devam edilmesi önerilmektedir (Tablo-1). Fakat maliyet etkinlik sorunu devam etmektedir ayrıca sağ kalım katkısının aydınlatılabilmesi için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Lai ECH, Ung AKY. Update on management of pancreatic cancer: a literature review. *Chinese Clinical Oncology*; Vol 13, No 3 (June 30, 2024): Chinese Clinical Oncology. 2024.
- The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934-47.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *International Hereditary Pancreatitis Study Group*. *Med Clin North Am*. 2000;84(3):565-73.
- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*. 2001;286(8):921-9.
- Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Crafa P, Cambiè G, Miraglia C, et al. Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed*. 2018;89(9-s):141-6.
- Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up^{#x2606}. *Annals of Oncology*. 2023;34(11):987-1002.
- Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):11-26.
- Kirkegård J, Gaber C, Heide-Jørgensen U, Fristrup CW, Lund JL, Cronin-Fenton D, et al. Effect of surgery versus chemotherapy in pancreatic cancer patients: a target trial emulation. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(7):1072-9.
- Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936-45.
- Schawkat K, Manning MA, Glickman JN, Morteale KJ. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants: Pearls and Perils. *Radiographics*. 2020;40(5):1219-39.

11. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(5):189-97.
12. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
13. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(2):88-9.
14. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, Ciecchanski A, Zinkiewicz K. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg*. 2006;141(10):968-73; discussion 74.
15. Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer*. 2005;93(7):740-3.
16. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1286-92.
17. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
18. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *Jama*. 2021;326(9):851-62.
19. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27.
20. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-505.
21. Tanaka M, Mihaljevic AL, Probst P, Heckler M, Klamber U, Heger U, et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2019;106(12):1590-601.
22. Larsson P, Søreide K. Surgery for oligometastatic pancreatic cancer: next frontier? *Br J Surg*. 2024;111(1).
23. Omiya K, Maekawa A, Oba A, Inoue Y, Hirose Y, Kobayashi K, et al. A proposal of ABCD metastasectomy criteria for synchronous/metachronous metastatic pancreatic cancer in the era of multidisciplinary treatment. *Br J Surg*. 2024;111(1).
24. Sheffield KM, Crowell KT, Lin YL, Djukom C, Goodwin JS, Riall TS. Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1670-7.
25. Andersson R, Ansari D, Haglund C. Surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: How to do it and what are the benefits? *Scand J Surg*. 2024;113(2):184-5.
26. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2541-56.
27. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439-57.
28. Halle-Smith JM, Hall L, Daamen LA, Hodson J, Pande R, Young A, et al. Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(9):2248-55.
29. Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, Fleming JB, Lee JE, Pisters PW, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2197-203.
30. Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018;20(4):297-304.
31. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Stepelwski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987;47(20):5501-3.
32. Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, Al Abbas AI, Bahary N, Zureikat AH, et al. CA19-9 on Postoperative Surveillance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Predicting Recurrence and Changing Prognosis over Time. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3483-91.
33. Li J, Li Z, Kan H, Sun Z, Xing J, Cheng Y, et al. CA19-9 elevation as an indication to start salvage treatment in surveillance after pancreatic cancer resection. *Pancreatology*. 2019;19(2):302-6.
34. Daamen LA, Groot VP, Goense L, Wessels FJ, Borel Rinkes IH, Intven MPW, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2018;106:128-36.
35. Ruf J, Lopez Hänninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):266-72.
36. Lowery MA, Jordan EJ, Basturk O, Ptashkin RN, Zehir A, Berger ME, et al. Real-Time Genomic Profiling of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Potential Actionability and Correlation with Clinical Phenotype. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6094-100.

HEPATOSELÜLER KANSER

Yunus Emre ALTINTAŞ¹

GİRİŞ

Hepatosellüler kanser (HCC), dünya çapında kanser kaynaklı ölümler arasında en yaygın nedenlerden biri olup, özellikle hepatit B ve C enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde yüksek insidans göstermektedir (1). 2022 yılı itibarıyla küresel olarak 865.269 yeni vaka ile HCC, en sık görülen altıncı kanser türü olurken, kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer almıştır (2). HCC'nin erken teşhisi ve etkin yönetimi, hastalığın yüksek mortalite oranları göz önüne alındığında büyük önem taşımaktadır.

HCC'nin gelişiminde en önemli risk faktörleri kronik viral hepatitler (HBV, HCV), siroz, alkol tüketimi ve aflatoksin maruziyetidir (1). Bununla birlikte, son yıllarda metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi metabolik bozuklukların da HCC gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Yüksek risk grubundaki hastaların düzenli takibi, hastalığın erken evrede yakalanarak küratif tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

HCC takibinde kullanılan temel yöntemler arasında serum AFP testi ve ultrasonografi yer almaktadır (3). AFP'nin duyarlılığı düşük olmasına

rağmen, ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında tanı doğruluğunu artırmaktadır.

Bu bölümde, HCC'nin erken teşhisi, düzenli takibi ve optimal yönetimi için kullanılan yöntemler detaylı olarak ele alınacaktır. Mevcut literatür doğrultusunda, tarama stratejilerinin etkinliği, yeni biyobelirteçlerin potansiyeli ve gelişen görüntüleme teknikleri tartışılacaktır.

HCC İÇİN RISK FAKTÖRLERİ VE TARAMA PROGRAMLARI

Risk Faktörleri

HCC gelişiminde en önemli risk faktörleri HBV, HCV, siroz, alkol tüketimi, aflatoksin maruziyeti ve metabolik sendromdur (4,5). HBV enfeksiyonu siroz olmadan da HCC'ye yol açabilirken, HCV genellikle siroz gelişimi sonrası kanser riskini artırmaktadır (5). Özellikle yüksek HBV viral yükü ve perinatal geçiş HCC riskini artıran faktörlerdir (5).

Siroz, HCC gelişiminin en güçlü belirleyicilerinden biridir ve hastaların büyük çoğunluğunda alta yatan patolojidir (5). Aflatoksin maruziye-

¹ Dr., Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji, yunusaltintas1688@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0634-7350

HCC'nin tedavi sonrası izleminde, biyobelirteçlerin (AFP, PIVKA-II, AFP-L3) yanı sıra mRECIST kriterleri gibi objektif değerlendirme sistemlerinin kullanımı, hastalık progresyonunun izlenmesinde ve rekürrens riskinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Özellikle cerrahi rezeksiyon, lokal ablasyon ve sistemik tedavi gören hastalar için belirlenen takip protokolleri, rekürrens tespiti kolaylaştırarak tedaviye erken müdahale edilmesine olanak sağlar.

Sonuç olarak, HCC'nin erken teşhisi ve düzenli taraması, hastalık yönetiminde temel unsurlar olup, biyobelirteçlerin ve ileri görüntüleme tekniklerinin kullanımı tanısal başarıyı artırmaktadır. Tedavi sonrası hasta takibinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi, uzun dönem sağkalımı iyileştirmek ve hastalık progresyonunu minimize etmek açısından hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Bosch FX., Ribes J., Borrás J. "Epidemiology of Primary Liver Cancer." *Seminars in Liver Disease*, 1999;19(3).
2. Bray F, Laversanne M., Sung H., et al. "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA Cancer J Clin*, 2024;74:229–263.
3. Zhang B., Yang B. "Combined α -fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer." *J Med Screen*, 1999;6:108–110.
4. El-Serag HB, Marrero JA, et al. "Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma." *Gastroenterology*, 2008;134(6):1752-1763
5. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. "Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma." *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004;130:417-422
6. Tangkijvanich P, et al. "Clinical Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: Analysis Based on Serum Alpha-fetoprotein Levels." *J Clin Gastroenterol*, 2000;31(4):302-308
7. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2012;56(4):908–943
8. Llovet JM, Ducreux M, et al. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol*, 2012;56(4):908–943.
9. Park H, Park JY. "Clinical Significance of AFP and PIVKA-II Responses for Monitoring Treatment Outcomes and Predicting Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma." *BioMed Research International*, 2013; Article ID 310427.
10. Sumie S, et al. "The Significance of Classifying Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma." *Ann Surg Oncol*, 2014;21:1002–1009 (59).

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI KANSERİ

Aykut TURHAN¹

GİRİŞ

Safra yolu kanserleri (SYK); safra kesesi kanseri (SKK) ve kolanjiokarsinomu (KKA) kapsar. KKA; segmental safra kanallarıyla proksimalindeki safra kanallarından kaynaklanan intrahepatik KKA (iKKA) (1) ; sağ ve/veya sol hepatik kanalda ya da bunların birleşim yerlerinden kaynaklanan perihilar KKA (pKKA) ve sistik kanalın birleşiminin distalindeki epitelden kaynaklanan distal KKA (dKKA) olarak üç alt sınıfa ayrılır (2-4). pKKA ve dKKA toplu olarak ekstrahepatik KKA'yı (eKKA) oluşturur, ancak bu son sınıflandırma yetersiz anatomik özgülük nedeniyle önerilmemektedir.

SYK tüm insan kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. KKA, hepatosellüler karsinomdan (HCC) sonra ikinci en yaygın karaciğer kanseridir ve tüm karaciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturur (2). Dünya Sağlık Örgütü ve Pan Amerikan Sağlık Örgütü verilerine göre, KKA için küresel ölüm oranı son yıllarda Avrupa, Amerika, Asya ve Okyanusya'daki 32 lokasyonda artmıştır (5). KKA için yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı Avrupa, ABD ve Avustralasya'da düşüktür (100.000 kişi başına 0,3-3,5 vaka); ancak karaciğer paraziti enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde (örn. Çin ve Kore) insidans 40 kata kadar

daha yüksektir ve kuzeydoğu Tayland'da 100.000 kişi başına 85 vakaya ulaşır (2, 6, 7). SKK nadir görülen ancak oldukça ölümcül bir malignitedir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 5000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Çoğunluğu safra taşı için operasyon geçiren hastalarda tesadüfen bulunmaktadır; bu tür vakaların %1 ile %2'sinde tümör bulunur (8, 9).

SKK için en yaygın risk faktörü kronik inflamasyona sebep olan kolelitiazis olup, risk taş boyutuyla birlikte artar (10). Safra kesesi duvarının kalsifikasyonu (porselen safra kesesi), kronik inflamasyon oluşturduğu için safra kesesi kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve kalsifikasyonu olan safra keselerinin %22'sine kadarında kanser olduğu gösterilmiştir (10). Diğer risk faktörleri arasında anormal pankreatikobiliyer kanal bağlantısı, safra kesesi polipleri (>1 cm), kronik tifo enfeksiyonu, primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı yer almaktadır (11). Safra kesesi kanseri geliştirme riski yüksek olan hastalar (örneğin, porselen safra kesesi, polipler >1 cm) için profilaktik kolesistektominin faydalı olabileceği söylenebilir (10).

Primer sklerozan kolanjit, safra kanalının kronik taşları (hepatolithiasis), koledok kistleri ve karaciğer paraziti enfeksiyonları kronik inflamasyona

¹ Dr., Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., dr.aykutturhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2535-9816

Tablo 1.

Safra yolu kanserlerinde operasyon sonrası takip	
İlk 2 yıl boyunca 3-6 ay ara ile	Fizik muayene, CEA ve CA19-9 dahil kan tetkikleri, toraks + batin BT
2 yıldan sonra 5 yıla kadar 6-12 ay ara ile	Fizik muayene, CEA ve CA19-9 dahil kan tetkikleri, toraks + batin BT
5 yıldan sonra yılda bir	Fizik muayene, CEA ve CA19-9 dahil kan tetkikleri, toraks + batin BT

naj için en uygun yaklaşımı belirlerken multidisipliner uzman bir ekip tarafından değerlendirilme ihtiyacı duyar. SYK tedavisinden sonra oluşan komplikasyonları gidermek için hastalar rehabilitasyon programına alınabilir ve yaşam kalitesi en üst düzeye çıkarılabilir. Uzun süreli sağ kalanlar, kişiselleştirilmiş multidisipliner bir yaklaşım kullanılarak takip edilmelidir. Ayrıca daha genç hastalar için, uygulanan tedavinin doğurganlık, psikoloji ve ikincil tümörlerin gelişimi üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere spesifik durumlar dikkate alınmalı ve izlenmelidir.

Sonuç olarak bu bölümde güncel kanser klavuzları ve bilimsel araştırmalar incelenerek safra yolu kanseri olan hastaların nasıl takip edileceğini ele aldık. Fakat tedavi araçlarının genişlemesine paralel olarak, uzun süreli sağ kalanları hedef alan ve kişiselleştirilmiş multidisipliner bir yaklaşımla yeni takip stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Liao P, Cao L, Chen H, et al. Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(16):e25635. doi: 10.1097/MD.00000000000025635.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(2):277-293. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.006
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of Surgery*. 1996;224(4):463-473; discussion 73-75. doi: 10.1097/00000658-199610000-00005.
- Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(1):104-114. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
- Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer*. 2011;1(1):21-32. doi: 10.1111/liv.14095.
- Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(5):1159-1166.
- Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H, et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Archives of Surgery*. 1996;131(9):981-984; discussion 985. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430210079015.
- Southern Surgeons C. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *The New England Journal of Medicine*. 1991;324(16):1073-1078. doi: 10.1056/NEJM199104183241601.
- Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(6):1402-1410. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02070.x.
- National Comprehensive Cancer Network. *Biliary Tract Cancers (Version 4.2024)*. (14/10/2024 tarihinde <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517> adresinden ulaşılmıştır).
- Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(10):1221-1228. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.
- Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;72(1):95-103. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- Margonis GA, Gani F, Buettner S, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gallbladder cancer: a multi-institution analysis from the US Extra-hepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB (Oxford)*. 2016;18(11):872-878. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.016.
- Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *British Journal of Surgery*. 2018;105(7):848-856. doi: 10.1002/bjs.10676.

17. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(1):235-243. doi: 10.1245/s10434-015-4642-9.
18. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2001;234(4):507-517; discussion 17-9. doi: 10.1097/00000658-200110000-00010.
19. Bliss LA, Witkowski ER, Yang CJ, et al. Outcomes in operative management of pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(5):592-598. doi: 10.1002/jso.23744.
20. O'Neill L, Guinan E, Doyle S, et al. Rehabilitation strategies following oesophagogastric and Hepatopancreaticobiliary cancer (ReStOre II): a protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1):415. doi: 10.1186/s12885-020-06889-z.

İNCE BARSAK KANSERİ

Hamit BAL¹

GİRİŞ

İnce barsak kanserleri gerek tüm kanserler gerekse tüm gastrointestinal sistem (GIS) kanserleri içerisinde seyrek görülen kanserlerdir.

İnce barsak neoplazmları, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de tüm yeni kanser vakalarında %0,6 ve tüm gastrointestinal neoplazmlarında %3 oranındadır. Sıklık sırasına göre adenokarsinom, nöroendokrin tümörler, stromal tümörler ve lenfomalar görülmekle birlikte yaklaşık kırk değişik histolojik alt tipten oluşur. Heterojen bir gruptur. Tanı yöntemlerindeki artış nedeni ile son dönemlerde sıklığında artış bildirilmiştir. Endoskopik ve kesitsel yöntemlerle inceleme ile tanı süreci tamamlanır. Bu yöntemler kapsül endoskopisi, enteroskopi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve FDG PET/ BT dir. Tedavi ve izlemede en önemli unsur histolojik alt tip ve ilgili dönemdeki evredir (1).

İnce barsak kanserlerinin Türkiye oranı tüm GIS kanserleri içerisinde oranı %1,5 tur (2).

Bu bölümde ince barsak adenokanserlerinin anatomi, histoloji, etiyojoloji, epidemiyolojisi, klinik tanı, tedavisi ve izlem kriterleri gözden geçirilecektir. Bu bölümün amacı, ince barsak tümörle-

rinin tanı ve yönetimindeki ilgili gelişmeleri tartışmak ve özellikle takip ile ilgili literatürü gözden geçirmektir.

EPİDEMİYOLOJİ

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veritabanına göre 2024'te 12.440 yeni vaka görüleceği ve 2090 ölümün olacağı kestirilmektedir.

Yaşa göre ayarlanmış 2017-2021 vakaları ve 2018-2022 ölümlerine göre hesaplamada tüm yeni kanser vakalarının %0.6'sı ve tüm kanser ölümlerinin %0.3'ü ince barsak kanserine bağlıdır. 2014-2022 yılları arası 5 yıllık göreceli sağkalım %70.2 dir (59).

SEER veritabanına göre tüm kanserlerde 23. sıradadır. Kısmen erkek cinsiyet hakimiyeti vardır. Beslenme ve yaşam tarzının bu kansere yakalınma oranını etkilediği düşünülmektedir (59).

İnce barsak kanseri en sık görülme zirve yaş aralığı 65-74 yaşlarıdır. Tanı anında ortalama yaş 66'dır (3).

İnce barsak kanserlerinin seyrek görülme nedeninin ince barsak hızlı epitel yenilenmesi ve bu

¹ Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hamitbal@yahoo.com, ORCID id: 0009-0009-6747-8264

KAYNAKLAR

1. Vlachou, E., Koffas, A., Toumpanakis, C., & Keuchel, M. (2023). Updates in the diagnosis and management of small-bowel tumors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 101860.
2. Haydaroglu, A., Yalman, D., Ersin, S., Yakut, B. D., Karabulut, B., Ünal, N., & Özütemiz, Ö. (2019). Ege Üniversitesi Hastanesinde gastrointestinal sistem kanserlerinin epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*, 58-67.
3. Cancer Stat Facts: Small Intestine Cancer, nih, seer database, 2024
4. Bass, L. M., & Wershil, B. K. (2016). Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc*, 1649.
5. Fujimori, S., Hamakubo, R., Hoshimoto, A., Nishimoto, T., Omori, J., Akimoto, N., ... & Iwakiri, K. (2022). Risk factors for small intestinal adenocarcinomas that are common in the proximal small intestine. *World Journal of Gastroenterology*, 28(39), 5658.
6. Sellner, F. (1990). Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer*, 66(4), 702-715.
7. Perzin, K. H., & Bridge, M. F. (1981). Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer*, 48(3), 799-819.
8. Neugut, A. I., & Santos, J. (1993). The association between cancers of the small and large bowel. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2(6), 551-553.
9. Takeda, H., Yamamoto, H., Oikawa, R., Umemoto, K., Arai, H., Mizukami, T., ... & Sunakawa, Y. (2024). Genomic Profiling of Small Intestine Cancers From a Real-World Data Set Identifies Subgroups With Actionable Alterations. *JCO Precision Oncology*, 8, e2300425.
10. Babba, T., Schischmanoff, O., Lagorce, C., Wind, P., Des Guetz, G., Aparicio, T., & Benamouzig, R. (2010). Small bowel carcinoma revealing HNPCC syndrome. *Gastro-entérologie clinique et biologique*, 34(4-5), 325-328.
11. Wu, A. H., Yu, M. C., & Mack, T. M. (1997). Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *International journal of cancer*, 70(5), 512-517.
12. Canavan, C., Abrams, K. R., & Mayberry, J. (2006). Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23(8), 1097-1104.
13. Alsakarneh, S., Ahmed, M., Azim, S., Hashash, J. G., Farra-ye, F. A., & Ghaz, H. (2022). Risk of small intestine cancer in inflammatory bowel disease: A propensity-matched study from a large multi-center database in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 10-14309.
14. Howe, J. R., Karnell, L. H., Menck, H. R., & Scott-Conner, C. (1999). Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 86(12), 2693-2706.
15. Hara, A. K., Leighton, J. A., Sharma, V. K., Heigh, R. I., & Fleischer, D. E. (2005). Imaging of small bowel disease: comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT. *Radiographics*, 25(3), 697-711.
16. Nylund, K., Ødegaard, S., Hausken, T., Folvik, G., Lied, G. A., Viola, I., ... & Gilja, O. H. (2009). Sonography of the small intestine. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(11), 1319.
17. Masselli, G., Di Tola, M., Casciani, E., Poletini, E., Laghi, F., Monti, R., ... & Gualdi, G. (2016). Diagnosis of small-bowel diseases: prospective comparison of multi-detector row CT enterography with MR enterography. *Radiology*, 279(2), 420-431.
18. Cronin, C. G., Scott, J., Kambadakone, A., Catalano, O. A., Sahani, D., Blake, M. A., & McDermott, S. (2012). Utility of positron emission tomography/CT in the evaluation of small bowel pathology. *The British Journal of Radiology*, 85(1017), 1211-1221.
19. Overman, M. J., Hu, C. Y., Kopetz, S., Abbruzzese, J. L., Wolff, R. A., & Chang, G. J. (2012). A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Annals of surgical oncology*, 19, 1439-1445.
20. Overman, M. J., Hu, C. Y., Wolff, R. A., & Chang, G. J. (2010). Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*, 116(23), 5374-5382.
21. Onkendi, E. O., Boostrom, S. Y., Sarr, M. G., Farnell, M. B., Nagorney, D. M., Donohue, J. H., ... & Que, F. G. (2012). 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(4), 682-691.
22. Ecker, B. L., McMillan, M. T., Datta, J., Lee, M. K., Karakousis, G. C., Vollmer Jr, C. M., ... & Roses, R. E. (2017). Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Cancer*, 123(6), 967-976.
23. Kelsey, C. R., Nelson, J. W., Willett, C. G., Chino, J. P., Clough, R. W., Bendell, J. C., ... & Czito, B. G. (2007). Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 69(5), 1436-1441.
24. Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol* 2012;35:533-536.
25. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol* 2010;49:474-479.
26. Sakae, H., Kanzaki, H., Nasu, J., Akimoto, Y., Matsueda, K., Yoshioka, M., ... & Okada, H. (2017). The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *British journal of cancer*, 117(11), 1607-1613.
27. Young, J. I., Mongoue-Tchokote, S., Wiegand, N., Mori, M., Vaccaro, G. M., Sheppard, B. C., & Tsikitis, V. L.

- (2016). Treatment and survival of small-bowel adenocarcinoma in the United States: a comparison with colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 59(4), 306-315.
28. Ecker, B. L., McMillan, M. T., Datta, J., Lee, M. K., Karakousis, G. C., Vollmer Jr, C. M., ... & Roses, R. E. (2017). Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Cancer*, 123(6), 967-976.
 29. Onkendi, E. O., Boostrom, S. Y., Sarr, M. G., Farnell, M. B., Nagorney, D. M., Donohue, J. H., ... & Que, F. G. (2012). Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), 320-324.
 30. Rompteaux, P., Gagniere, J., Gornet, J. M., Coriat, R., Baumgaertner, I., Lecomte, T., ... & Aparicio, T. (2019). Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(3), 331-335.
 31. van Oudheusden, T. R., Lemmens, V. E., Braam, H. J., van Ramshorst, B., Meijerink, J., te Velde, E. A., ... & de Hingh, I. H. (2015). Peritoneal metastases from small bowel cancer: results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery*, 157(6), 1023-1027.
 32. Hoshimoto, A., Tatsuguchi, A., Yamada, T., Kuriyama, S., Hamakubo, R., Nishimoto, T., ... & Iwakiri, K. (2024). Relationship Between Immunophenotypes, Genetic Profiles, and Clinicopathologic Characteristics in Small Bowel Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 48(2), 127-139.
 33. Schrock, A. B., Devoe, C. E., McWilliams, R., Sun, J., Aparicio, T., Stephens, P. J., ... & Overman, M. J. (2017). Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA oncology*, 3(11), 1546-1553.
 34. Takayoshi, K., Kusaba, H., Uenomachi, M., Mitsugi, K., Makiyama, C., Makiyama, A., ... & Baba, E. (2017). Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 80, 333-342.
 35. Gulhati, P., Raghav, K., Shroff, R., Varadhachary, G., Javle, M., Qiao, W., ... & Overman, M. J. (2018). Phase II study of panitumumab in RAS wild-type metastatic adenocarcinoma of small bowel or ampulla of vater. *The Oncologist*, 23(3), 277-e26.
 36. Gulhati, P., Raghav, K., Shroff, R. T., Varadhachary, G. R., Kopetz, S., Javle, M., ... & Overman, M. J. (2017). Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer*, 123(6), 1011-1017.
 37. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., ... & Diaz Jr, L. A. (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509-2520.
 38. FDA, U. (2017). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. *Silver Spring: US Food and Drug Administration*.
 39. Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J. P., ... & Diaz Jr, L. A. (2020). Efficacy of pembrolizumab in patients with non-colorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1-10.
 40. Patel, S. P., Mayerson, E., Chae, Y. K., Strosberg, J., Wang, J., Konda, B., ... & Kurzrock, R. (2021). A phase II basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART) SWOG S1609: high-grade neuroendocrine neoplasm cohort. *Cancer*, 127(17), 3194-3201.
 41. Gouda, M. A., Nelson, B. E., Buschhorn, L., Wahida, A., & Subbiah, V. (2023). Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. *Clinical Cancer Research*, 29(15), 2753-2760.
 42. Subbiah, V., Kreitman, R. J., Wainberg, Z. A., Gazzah, A., Lassen, U., Stein, A., ... & Bang, Y. J. (2023). Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nature medicine*, 29(5), 1103-1112.
 43. Raghav, K. P. S., Siena, S., Takashima, A., Kato, T., Van Den Eynde, M., Di Bartolomeo, M., ... & Yoshino, T. (2023). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study.
 44. Doebele, R. C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., ... & Demetri, G. D. (2020). Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*, 21(2), 271-282.
 45. Subbiah, V., Wolf, J., Konda, B., Kang, H., Spira, A., Weiss, J., ... & Drilon, A. (2022). Tumour-agnostic efficacy and safety of seliprecatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology*, 23(10), 1261-1273.
 46. Dabaja, B. S., Suki, D., Pro, B., Bonnen, M., & Ajani, J. (2004). Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(3), 518-526.
 47. Aparicio, T., Henriques, J., Manfredi, S., Tougeron, D., Bouché, O., Pezet, D., ... & NADEGE Investigators. (2020). Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients. *International journal of cancer*, 147(4), 967-977.
 48. Zaanan, A., Costes, L., Gauthier, M., Malka, D., Locher, C., Mitry, E., ... & Aparicio, T. (2010). Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Annals of Oncology*, 21(9), 1786-1793.
 49. Li, N., Shen, W., Deng, W., Yang, H., Ma, Y., Bie, L., ... & Luo, S. (2020). Clinical features and the efficacy of adjuvant chemotherapy in resectable small bowel adenocarcinoma: a single-center, long-term analysis. *Annals of Translational Medicine*, 8(15).
 50. Matsuzawa, K., Itabashi, K., Matsuzawa, S., Tsutsumi, O., Hiki, Y., & Kakita, A. (1999). A case of large liver cyst with extraordinarily high level of CA19-9 in the serum, CA19-9 and CEA in the cystic fluid. *Nippon Shokaki Geka Gakkai Zasshi* 32: 2375-2379, 1999 (in Japanese, Abstract in English).
 51. Cahill, C., Gordon, P. H., Petrucci, A., & Boutros, M.

- (2014). Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: any further ahead than 50 years ago?. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(33), 11486.
52. Grolleau, C., Pote, N. M., Guedj, N. S., Zappa, M., Theou-Anton, N., Bouhnik, Y., ... & Cazals-Hatem, D. L. (2017). Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn's disease: a single-centre experience emphasizing the importance of screening for dysplasia. *Virchows Archiv*, 471, 611-617.
 53. Greenstein, A. J. (2000). Cancer in inflammatory bowel disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 67(3), 227-240.
 54. Kim, M., & Jang, H. J. (2016). The role of small bowel endoscopy in small bowel Crohn's disease: when and how?. *Intestinal research*, 14(3), 211-217.
 55. Haanstra, J. F., Al-Toma, A., Dekker, E., Vanhoutvin, S. A., Nagengast, F. M., Mathus-Vliegen, E. M., ... & Koornstra, J. J. (2015). Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut*, 64(10), 1578-1583.
 56. Katsinelos, P., Kountouras, J., Chatzimavroudis, G., Zavos, C., Pilpilidis, I., Fasoulas, K., & Paroutoglou, G. (2009). Wireless capsule endoscopy in detecting small-intestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(48), 6075.
 57. Goverde, A., Korsse, S. E., Wagner, A., van Leerdam, M. E., Krak, N. C., Stoker, J., ... & Spaander, M. C. (2017). Small-bowel surveillance in patients with Peutz-Jeghers syndrome: comparing magnetic resonance enteroclysis and double balloon enteroscopy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(4), e27-e33.
 58. Kim, J. S., Park, S. H., Hansel, S., & Fletcher, J. G. (2017). Imaging and screening of cancer of the small bowel. *Radiologic Clinics*, 55(6), 1273-1291.
 59. Odat, R. M., Ibrahim, I. A., Jaffal, R., Aloqaily, M., Alshurman, S., Ja'fer Al Tarawneh, Y., & Nashwan, A. J. (2024). Understanding mortality patterns and survival outcomes in small intestine cancer: Insights from a retrospective analysis of the SEER database. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 3, 100095.
 60. Collins, J. T., Nguyen, A., & Badireddy, M. (2024). Anatomy, abdomen and pelvis, small intestine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
 61. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Gurski, L. A. (2019). Small bowel adenocarcinoma, version 1.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(9), 1109-1133.
 62. Wagner, A., Aretz, S., Auranen, A., Bruno, M. J., Cavestro, G. M., Crosbie, E. J., ... & Möslin, G. (2021). The management of Peutz-Jeghers syndrome: European hereditary tumour group (EHTG) guideline. *Journal of clinical medicine*, 10(3), 473.

APENDİKS TÜMÖRLERİ

Nisanur SARIYAR BUSERY¹

GİRİŞ

Apendiks tümörleri, tüm intestinal tümörlerin yaklaşık %0.5-1'ini oluşturmakta olup nadir görülen tümörlerdendir. İnsidansının 100 bin kişide 0,12 olduğu tahmin edilmektedir (1). Histolojik olarak geniş spektrumlu olan apendiks tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre epitelyal ve non-epitelyal olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Epitelyal lezyonlar temelde kolonik tip, müsinöz ve goblet hücreli olarak üç ana gruba ayrılmaktadır. Nöroendokrin tümörler ise non-epitelyal tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (2). Apendiks tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktör, tümörün histopatolojik alt tipidir. En iyi prognozlu karsinoid tümörler olup, en kötü prognozlu olanlar taşlı yüzük hücreli tümörlerdir (3).

Apendiks tümörleri çoğunlukla apandisit nedeniyle yapılan cerrahilerde rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Akut apandisit vakalarında apendiks tümörü insidansı yaklaşık %0.9-1.7 olarak gözlenmiştir (4). Hastalar genellikle karın ağrısı, karında şişlik ve obstrüksiyona bağlı bağırsak

alışkanlıklarında değişikliklerle başvurmaktadır. Nöroendokrin tümörlerde, özellikle metastatik hastalıkta karsinoid sendroma bağlı flushing ve ishal gibi semptomlar gözlenebilir. Apandisit vakalarında eğer hasta 50 yaş üstündeyse, ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon kanseri öyküsü varsa apendiks maligniteleri açısından şüphe edilmelidir (5).

Apendiks tümörlerinde histopatolojik inceleme ile tanı konulurken, görüntüleme yöntemleriyle tüm hastalara evreleme yapılması gerekmektedir. Tanı anında biyokimyasal belirteçlerle birlikte batın ve toraks görüntülemeleri mutlaka yapılmalıdır. Apendikte primer epitelyal lezyonu olan hastaların %13-42'sinde eşlik eden kolorektal neoplazm görülmekte olup hastalara mutlaka senkron tümör araştırmak için kolonoskopik değerlendirme yapılmalıdır (6). Erken evre hastalarda cerrahi tedavi ön planda olup peritoneal yayılımı olan seçilmiş hastalarda sitoredüktif cerrahi (SRC) ve Hipertermik intraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) tedavisi önemli yer tutmaktadır. Rezeke edilemeyen hastalarda ise sistemik kemoterapi tedavide ön plana çıkmaktadır.

¹ Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, sariyarnisanur@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5863-3511

rekmemektedir. Risk faktörü içeren (lenfovasküler invazyon, G2-3 ve mezoappendiks invazyonu) ve 2 cm üstü olan hastalarda yakın takip önerilmektedir. Cerrahi sonrası bu hastalara ilk iki yıl 6 ila 12 ayda bir, iki yıldan sonra yılda bir takip önerilmektedir. Takipte fizik muayene ve biyokimyasal belirteçlerden kromogranin A ve 5-HİAA nöroendokrin tümörlerde yüksek sensitiviteye sahip olması sebebiyle kullanılabilir. Görüntüleme yöntemlerinden multifazik BT ve MRI ön plana çıkmakta olup, kontrast verilemeyen hastalarda MRI tercih edilebilir. Kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerde ise rezeke edilebilen hastaları ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir takip önerilmektedir. Metastatik ve rezeke edilemeyen kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerde ise 6 - 16 haftada bir takip önerilmektedir. Somatostatin reseptörü tabanlı görüntüleme rutinde önerilmemekte olup metastaz şüphesi halinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Marmor, S., et al., *The rise in appendiceal cancer incidence: 2000-2009*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(4): p. 743-50.
- Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. Histopathology, 2020. **76**(2): p. 182-188.
- Turaga, K.K., S.G. Pappas, and T. Gamblin, *Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(5): p. 1379-85.
- Connor, S.J., G.B. Hanna, and F.A. Frizelle, *Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies*. Dis Colon Rectum, 1998. **41**(1): p. 75-80.
- Hatch, Q.M. and E.W. Gilbert, *Appendiceal Neoplasms*. Clin Colon Rectal Surg, 2018. **31**(5): p. 278-287.
- Trivedi, A.N., E.A. Levine, and G. Mishra, *Adenocarcinoma of the appendix is rarely detected by colonoscopy*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(4): p. 668-75.
- Mo, S., et al., *Epidemiology of and prognostic factors for appendiceal carcinomas: a retrospective, population-based study*. Int J Colorectal Dis, 2019. **34**(11): p. 1915-1924.
- Hoehn, R.S., et al., *Current Management of Appendiceal Neoplasms*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2021. **41**: p. 1-15.
- McCusker, M.E., et al., *Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998*. Cancer, 2002. **94**(12): p. 3307-12.
- Kelly, K.J., *Management of Appendix Cancer*. Clin Colon Rectal Surg, 2015. **28**(4): p. 247-55.
- Lieu, C.H., et al., *Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix*. Ann Oncol, 2012. **23**(3): p. 652-658.
- Argiles, G., et al., *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(10): p. 1291-1305.
- Cervantes, A., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2023. **34**(1): p. 10-32.
- Landen, S., et al., *Appendiceal mucocoeles and pseudomyxoma peritonei*. Surg Gynecol Obstet, 1992. **175**(5): p. 401-4.
- Alakus, H., et al., *Genome-wide mutational landscape of mucinous carcinomatosis peritonei of appendiceal origin*. Genome Med, 2014. **6**(5): p. 43.
- Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
- Asare, E.A., et al., *The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base*. Cancer, 2016. **122**(2): p. 213-21.
- Govaerts, K., et al., *Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment*. Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(1): p. 11-35.
- Yantiss, R.K., et al., *Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(2): p. 248-55.
- Kohler, F., et al., *Neoplasms of the Appendix*. Dtsch Arztebl Int, 2023. **120**(31-32): p. 519-525.
- Shannon, A.B., et al., *Predictors of lymph node metastases in patients with mucinous appendiceal adenocarcinoma*. J Surg Oncol, 2020. **122**(3): p. 399-406.
- AlMasri, S.S., et al., *Appendectomy Is Oncologically Equivalent to Right Hemicolectomy for Well-Differentiated T1 Appendiceal Adenocarcinoma*. Dis Colon Rectum, 2023. **66**(1): p. 67-74.
- Turaga, K.K., et al., *Consensus guideline for the management of patients with appendiceal tumors Part 1: Appendiceal tumors without peritoneal involvement*. PSM Consortium Group, 2024
- Glasgow, S.C., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms*. Dis Colon Rectum, 2019. **62**(12): p. 1425-1438.
- Fournier, K., et al., *Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (LAMN-UMP): Prognostic Factors and Implications for Treatment and Follow-up*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(1): p. 187-193.
- Foster, J.M., et al., *Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis*. World J Surg Oncol, 2016. **14**(1): p. 243.
- Carr, N.J., et al., *A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(1): p. 14-26.
- Carmignani, C.P., et al., *Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix*. J Surg Oncol, 2004. **87**(4): p. 162-6.

29. Delhorme, J.-B., et al., *Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR)*. Digestive and Liver Disease, 2022. **54**(1): p. 30-39.
30. Jiang, Y., et al., *Schistosomiasis may contribute to goblet cell carcinoid of the appendix*. J Parasitol, 2012. **98**(3): p. 565-8.
31. Zakka, K., et al., *Is adjuvant chemotherapy beneficial for stage II-III goblet cell carcinoid/goblet cell adenocarcinoma of the appendix?* Surg Oncol, 2021. **36**: p. 120-129.
32. Holt, N. and H. Gronbaek, *Goblet cell carcinoids of the appendix*. ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 543696.
33. Moris, D., et al., *Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature*. Anticancer Res, 2018. **38**(2): p. 601-611.
34. Strosberg, J., et al., *Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors*. N Engl J Med, 2017. **376**(2): p. 125-135.

ERKEN VE LOKAL İLERİ KOLON KANSERİ

Selin CEBECİ¹

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) en sık görülen kanserler arasında erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci sırada yer alır. Erkeklerde kadınlara oranla %25 daha sık görülür. Kanser ilişkili ölümlerde tüm kanserler arasında dördüncü sırada yer alır. Küratif tedavilere rağmen evre II ve III hastaların %40'tan fazlasında nüks görülür. Bu nedenle klinisyenler, küratif tedavilerden sonra hastalarda asemptomatik nüksleri erken dönemde yakalamak için özellikle ilk 5 yıl yakın takip etmelidir. Erken evre olarak tanımlanan hastalar evre I ve II, lokal ileri hastalar ise evre III'ü oluşturmaktadır. Evre I ve II'de lenf nodu tutulumu yoktur. Evre I'de tümör submukoza ve muskularis propria ile sınırlı, evre II'de tümör muskularis propriayı aşmış perikolonik dokuya ya da visseral periton veya komşu organlara invaze-

dir. Evre III'te ise lenf nodu tutulumu mevcuttur. Evre I hastalarda cerrahi çoğu zaman yeterli bir tedavi modalitesidir. Evre II hastalarda acil patolojiler nedeniyle opere olup olmamasına ve eşlik eden risk faktörlerine göre adjuvan kemoterapilerin uygulanabileceği bilinmelidir. Evre III hastalarda ise cerrahi sonrası çoğu zaman adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Bu kılavuz, erken evre ve lokal ileri kolon kanseri hastalarının optimal takip süreçlerini tanımlamak için hazırlanmıştır.

TAKİP

Takipte Kullanılan Parametreler

1. Fizik muayene ve anamnez: Kolon kanserli hastalarda cerrahi +/- kemoterapi sonrasında

Evre	T (Tümör)	N (Lenf Nodu)	M (Metastaz)	Açıklama
Evre I	T1 veya T2	N0	M0	Tümör, submukoza (T1) veya muskularis propria (T2) tabakasına ulaşmış, lenf nodlarında veya uzak metastaz yoktur.
Evre II	T3 veya T4	N0	M0	Tümör, kolon duvarının en dış katmanına (T3), tüm tabakalarına (T4a) ulaşmış veya komşu organ/yapılara invaze (T4b) lenf nodunda veya uzak metastazı yoktur.
Evre III	Herhangi bir T	N1 veya N2	M0	Tümör, 1-3 (N1) veya 4 ve daha fazla (N2) lenf noduna yayılmış, ancak uzak metastaz yoktur.

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, sellcebeci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1758-2321

Evre	Takip Parametreleri	Takip Sıklığı
Evre I	Kolonoskopi	ASCO: Cerrahi sonrası 1. yılda, ardından 3. yılda ve sonrasında 5 yılda bir
	Kolonoskopi	NCCN: Cerrahi sonrası 1. yılda, ardından 3. yılda ve sonrasında 5 yılda bir
Evre II	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	ESMO: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir; 3 yıl boyunca 6-12 ayda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	ASCO: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir; 3 yıl boyunca yüksek riskli grupta yılda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	NCCN: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir; 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
Evre III	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	ESMO: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir; 3 yıl boyunca 6-12 ayda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	ASCO: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir; 3 yıl boyunca yılda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	NCCN: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir; 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi
	Fizik muayene ve anamnez, CEA, BT, Kolonoskopi	ESMO: Fizik muayene, anamnez ve CEA ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir; 3 yıl boyunca 6-12 ayda bir BT; cerrahi sonrası 1. yılda kolonoskopi

KAYNAKLAR

- Adam M, Chang GJ, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen SA, Deming D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2025 Colon Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2025 [cited 2025 Mar 30]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Mar 30];31(10):1291–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702383/>
- Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1998 [cited 2025 Mar 30];41(6):714–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9645739/>
- Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* [Internet]. 1998 Jul [cited 2025 Mar 30];228(1):59–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9671067/>
- Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Dec 10 [cited 2025 Mar 30];31(35):4465–70. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.50.7442>
- Martin EW, Cooperman M, Carey LC, Minton JP. Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res* [Internet]. 1980 [cited 2025 Mar 30];28(5):389–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7392594/>
- Hine KR, Dykes PW. Serum CEA testing in the post-operative surveillance of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 1984 [cited 2025 Mar 30];49(6):689–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6733018/>
- McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1994 Sep [cited 2025 Mar 30];37(9):875–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8076486/>
- Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3971297/>
- Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HER, et al. The Value of Routine Serum Carcino-Embryonic Antigen Measurement and Computed Tomography in the Surveillance of Patients After Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Mar 31];22(8):1420–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.05.041>

11. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1996 Mar [cited 2025 Mar 31];39(3):329–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8603557/>
12. Ringland CL, Arkenau HT, O’Connell DL, Ward RL. Second primary colorectal cancers (SPCRCs): experiences from a large Australian Cancer Registry. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Jul 21 [cited 2025 Mar 31];21(1):92–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622595/>
13. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Mar 1;150(3):758–768.e11.
14. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2025 Mar 31];369(12):1095–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047059/>
15. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, et al. Postoperative Surveillance Recommendations for Early Stage Colon Cancer Based on Results From the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 30];27:3671–6. Available from: www.jco.org
16. Hardiman KM, Felder SI, Friedman G, Migaly J, Paquette IM, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surveillance and Survivorship Care of Patients after Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 30];64(5):517–33. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/fulltext/2021/05000/the_american_society_of_colon_and_rectal_surgeons.6.aspx
17. Jeerym JM, Hickeybe H. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review) Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review). 2019 [cited 2025 Mar 30]; Available from: www.cochranelibrary.com
18. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2025 Mar 30];311(3):263–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1814213>
19. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2025 Mar 30];319(20):2095–103. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2681744>
20. Snyder R, Hu CY, Cuddy A, Francescatti AB, Schumacher JR, Loon K Van, et al. Association Between Intensity of Post-Treatment Surveillance Testing, Detection of Recurrence, and Survival in Patients with Stage I-III Colorectal Cancer (AFT-02) HHS Public Access. *JAMA*. 2018;319:2104–15.

METASTATİK KOLON VE REKTUM KANSERİ

Nurbanu ORHAN¹

GİRİŞ

Kolon kanseri genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişebilir. Kolon kanseri en sık karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri ve peritoneal bölgeye metastaz yapar. Evre 4 (metastatik) kolon kanseri üçe ayrılmaktadır. Periton metastazı olmaksızın bir bölgeye veya organa metastaz varsa M1a, periton metastazı olmaksızın iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz varsa M1b, periton yüzeyine metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazlarıyla birlikteyse M1c olarak tanımlanmaktadır. Metastatik hatta kolon ve rektum kanseri yönetimi benzerdir.(1,2)

Metastatik kolorektal kanser (mCRC) tedavisi; hastalığın yayılım durumuna, moleküler özelliklerine, hastanın performans durumuna, yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve tedaviye yanıtına göre belirlenir. Oligometastatik az sayıdaki hasta dışında mCRC kürabl değildir.(3)

Metastatik Kolorektal Kanserde Birinci Basamak Tedavi

Metastatik kolorektal kanserde başlıca tedavi yaklaşımları; kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler, cerrahi tedavi, gerektiğinde lokal

ablatif yaklaşımlar ve destek tedaviden oluşmaktadır.(4,5)

Kemoterapötik Ajanlar ve Tedavi Rejimleri

Metastatik kolorektal kanserde birçok sistemik ajan, kombinasyon veya monoterapi olarak sıklıkla kullanılır. Uzun yıllar 5- fluorourasil (FU) ve lökoverin, yaklaşık 1 yıllık median sağkalım (OS) ile standart ilk basamak tedaviyi oluşturmaktaydı. Sonrasında bu tedaviye oksaliplatin ve /veya irinotekan eklenmesiyle median OS 24 aylara uzadı. (6,7) Bevacizumab, ziv-aflibercept, ramucirumab, cetuximab, panitumumab gibi biyolojik ajanların tanınmasıyla zaman içerisinde sistemik tedavinin etkinliği artmıştır. Çeşitli ajanlar, olası çok sayıda tedavi stratejileri, hedefe yönelik maksimal cevap ve hasta faydası sağlamak için değerlendirilmiştir.3 Evre 4 hastalık tanısı konulduğunda; tanı anında unrezektabl metastazların neoadjuvan kemoterapiyle down-stage sonrası, cerrahi rezeksiyonla potansiyel kürabl olup olmadığı tedavi başlangıcında mutlaka değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım tedavi seçeneklerini belirlemek ve başlangıçta kemoterapiyi konumlandırmak için önemlidir. Kürabl hastalıkta hedefimiz down-stage olacak

¹ Dr., Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nurbanuinci@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-2064-408

Tablo 3. Tarama

	İlk 2-3 yıl	5 yıla kadar	
CEA testi	her üç-altı ayda bir	her altı ayda bir	
Toraks / batin ve pelvis CT veya Toraks BT + Batin MRI	her üç-altı ayda bir	6 ila 12 ayda bir	(3, 6, 12, 18 ve 24. aylarda ve sonrasında yıllık)
FDG-PET/CT	Gereklilik halinde		
Kolonoskopi	Gereklilik halinde		(1, 3, 5. yılda) (adenom varsa yıllık)

Metastatik kolon kanseri tedavisinde hastaların yaşam kalitesini artırmak için palyatif bakım (ağrı, bulantı, beslenme-diyet, psikososyal destek..) ve destek tedavi yönetimi önemli bir yer tutar. Ayrıca mCRC tedavisindeki ilerlemeler devam etmekte, yeni tedavi yöntemleri ve araştırmalar gelecek için umut verici sonuçlar sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 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.
- Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 2000; 321:531.
- Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023; 41:678.
- 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.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: <https://www.nccn.org/> (Accessed on January, 2025).
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll 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.
- 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.
- Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249:420.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1609.
- Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3:e170278.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306.
- Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:497.
- Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798.
- Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist* 2019; 24:921.
- Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015; 26:702.
- Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study-XE-LAVIRI (AIO KRK0110). *J Clin Oncol* 2019; 37:22.
- Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; :JCO2001225.
- Aranda E, Viéitez JM, Gómez-España A, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOX plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer and ≥ 3 circulating tumour cells: the randomised phase III VISNÚ-1 trial. *ESMO Open* 2020; 5:e000944.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemo-

- rapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:143.
20. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135.
 21. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
 22. Parikh AR, Lee FC, Yau L, et al. MAVERICC, a Randomized, Biomarker-stratified, Phase II Study of mFOLFOX6-Bevacizumab versus FOLFIRI-Bevacizumab as First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25:2988.
 23. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012; 30:3223.
 24. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
 25. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4217.
 26. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4779.
 27. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012; 106:453.
 28. Hong YS, Park YS, Lim HY, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:1125.
 29. Bennis J, Saunders M, Douillard JY. The role of UFT in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; 76:301.
 30. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26:689.
 31. Avallone A, Giuliani F, De Stefano A, et al. Intermittent or Continuous Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan for First-Line Treatment of RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The IMPROVE Trial. *J Clin Oncol* 2024; ;jco2400979.
 32. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22:1535.
 33. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:398.
 34. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:1346.
 35. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:38.
 36. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol* 2022; 40:2878.
 37. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2861.
 38. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1426.
 39. Holch JW, Held S, Stintzing S, et al. Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306). *Ann Oncol* 2020; 31:72.
 40. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.
 41. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34S:ASCO #3504.
 42. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. *J Clin Oncol* 2023; 41:4143.
 43. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E- Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41:2628.

44. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021; 39:273.
45. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:115.
46. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023; 388:44.
47. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:3499.
48. Torregrosa C, Pernot S, Vaflard P, et al. FOLFIRI plus BEvacizumab or aFLIbercept after FOLFOX-bevacizumab failure for COlorectal cancer (BEFLICO): An AGEO multicenter study. *Int J Cancer* 2022; 151:1978.
49. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:499.
50. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial (abstract LBA1). *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 17;abstrLBA1). Abstract available online at <https://meetings.asco.org/2022-asco-annual-meeting/14416?presentation=208990#208990> (Accessed on June 09, 2022).
51. Raghav K, Ou FS, Venook AP, et al. Acquired Genomic Alterations on First-Line Chemotherapy With Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer: Circulating Tumor DNA Analysis of the CALGB/SWOG-80405 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2023; 41:472.
52. Topham JT, O'Callaghan CJ, Feilletter H, et al. Circulating Tumor DNA Identifies Diverse Landscape of Acquired Resistance to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41:485.
53. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:1657.
54. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909.
55. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:303.
56. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023; 402:41.
57. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905.
58. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229.
59. 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.
60. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5727.
61. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol* 2016; 34:179.
62. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011; 105:58.
63. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:29.
64. Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015; 26:724.
65. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28:63.
66. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377:2103.
67. Cremonini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:529.
68. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019; 37:3401.
69. Rossini D, Boccaccino A, Carullo M, et al. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2023; 184:106.
70. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329:1271.

71. 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.
72. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): pooled analysis of five clinical trials (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25S: ASCO #4134.
73. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability- High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391:2014.
74. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23:659.
75. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Non-randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2341165.
76. Kim JH, Kim SY, Baek JY, et al. A Phase II Study of Avelumab Monotherapy in Patients with Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High or POLE-Mutated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat* 2020; 52:1135.
77. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 2023; 14:3332.
78. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022; 28:1302.
79. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, et al. Predictors of postoperative mortality, morbidity, ve long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:535–544.
80. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27: 3379–3384.
81. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475–3484.
82. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27: 3379–3384.
83. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:782.
84. Dhir M, Jones HL, Shuai Y, et al. Hepatic Arterial Infusion in Combination with Modern Systemic Chemotherapy is Associated with Improved Survival Compared with Modern Systemic Chemotherapy Alone in Patients with Isolated Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Case- Control Study. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:150.
85. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE- 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:256.
86. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2020; 6:e194489.
87. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38:1677.
88. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:2664.
89. Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCePT. *Ann Oncol* 2014; 25:1172.
90. 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.
91. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24:3939.
92. Sonbol MB, Siddiqi R, Uson PLS, et al. The Role of Systemic Therapy in Resectable Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oncologist* 2022; 27:1034.
93. Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, et al. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; 107:631.
94. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37.
95. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4465.
96. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. Recommendations from cancer Care Ontario (CCO) available online at <https://www.cancercareontario.ca/en/content/follow-care-surveillance-protocols-and-secondary-prevention-measures-survivors-colorectal-cancer> (Accessed on March 09, 2024).
97. British Columbia Medical Association Guidelines. Followup of colorectal polyps or cancer. http://www.bcguidelines.ca/pdf/colorectal_followup.pdf (Accessed on March 09, 2024).
98. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, et al. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg* 2010; 97:1552.
99. Verberne CJ, Wiggers T, Vermeulen KM, de Jong KP. Detection of recurrences during follow-up after liver surgery for colorectal metastases: both carcinoembryonic antigen (CEA) and imaging are important. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:457.

ERKEN VE LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİ

Merve ÖZKAN¹

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü en sık görülen malignite ve ikinci önde gelen ölüm nedenidir(1). Kalın bağırsak kolonun en büyük kısmını oluştururken, rektum yaklaşık 15 cm ile en uçtaki bölümdür. Kolon kanserlerinin yaklaşık üçte biri rektumda görülür. 2024 yılında ABD'de 46.220 yeni rektal kanser vakasının (27.330 erkek ve 18.890 kadın) görülmesi bekleniyor. Aynı yıl toplam 53 bin kişinin rektum ve kolon kanserinden ölmesi bekleniyor. Bu yüksek sayılara rağmen, 100.000 kişi başına kolon ve rektum kanseri oranı 1976'da 60,5'ten 2005'te 46,4'e ve daha yakın zamanda 2016'da 38,7'ye düşmüştür (1,2). Ayrıca, kolon kanserinden ölümler on yıllardır (1947'den beri) azalmaktadır. Kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranındaki bu azalma, tarama yoluyla kanser önlenmesine ve erken teşhis ve ayrıca gelişmiş tedavi tekniklerine bağlıdır (1,2).

Buna karşılık, 65 yaş altındaki kişilerde görülme sıklığı artmakta, 50-64 yaş arasındakilerde yıllık %1, 50 yaş altındakilerde ise yıllık %2 artış göstermektedir. SEER-KRK verilerinin retrospektif kohort çalışmasında, 50 yaşın altındaki hastalarda KRK insidansının arttığı bulundu(3). Yapılan bir

derlemede, 45 yaş altı hastalarda görülen kolorektal kanserin, 45 yaş üstü erişkinlerdeki kolorektal kanserden klinikopatolojik ve genetik olarak farklı olabileceği ileri sürülmüştür; ancak bu henüz tam olarak doğrulanmamıştır(4).

EVRELEME

Rektal kanser evrelemesi, klinik T ve N evrelemesini değerlendirmek için transrektal endoskopik ultrason (EUS) veya rektal MR kullanmayı içerir. Rektal MR, daha kesin T evrelemesi ve çevresel rezeksiyon sınırının daha iyi değerlendirilmesini sağlar ve bu da onu daha uygun bir seçenek haline getirir(5). Her iki yöntem de endoskopistin veya okuyucu radyoloğun teknik becerilerine ve gelişmiş MR ekipmanının mevcudiyetine dayanır. Metastatik hastalığı ekarte etmek için göğüs ve üst karın bölgesinin görüntülenmesi önerilir. Rutin PET taramaları rektal kanseri evrelemek için yararlı değildir.

T1-N0 İÇİN ENDOSKOPIK SUBMUKOZAL DİSEKSİYON

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ilk olarak Japonya'da erken dönem mide kanserinde en-

¹ Dr., Burdur Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmerveozkan88@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2202-5159

CERRAHİ TEDAVİ SONRASI İZLEM

İLK 2 YIL	Her 3-6 ayda bir, daha sonra toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir öykü ve fizik muayene(9). 3-6 ayda bir CEA, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir CEA(9).
İLK 5 YIL	6-12 ayda bir akciğer, karın ve pelvis Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramaları
2-5. YIL	6-12 ayda bir göğüs/karın BT Toplam 5 Yıl(9).
KOLONOSKOPİ	Ameliyattan 1 yıl sonra kolonoskopi, Obstrüktif bir lezyon nedeniyle ameliyat öncesi kolonoskopi yapılmamışsa 3-6 ay sonra yapılmalıdır. İleri adenom durumunda 1 yıl sonra tekrarlanır. İleri adenom yoksa üç yıl sonra ve daha sonra her beş yılda bir tekrarlanır
	FDG-PET/BT taramaları endike değildir.

CERRAHİ DIŞI TEDAVİ SONRASI İZLEM

İLK 2 YIL	Her 3-6 ayda bir, daha sonra toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir öykü ve fizik muayene(9). 3-6 ayda bir CEA, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir CEA(9). 3-4 ayda bir DRE ve proktoskopi veya fleksible sigmoidoskopi, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir(9).
	Her 3 ayda bir rektum MRI(9).
2-5. YIL	6-12 ayda bir göğüs/karın BT Toplam 5 Yıl(9). Her 3 ayda bir rektum MRI
KOLONOSKOPİ	Tedavinin tamamlanmasından bir yıl sonra tam kolonoskopi. İleri adenomlarda bir yıl sonra tekrarlanmalıdır. İleri adenom yoksa üç yıl sonra ve daha sonra her beş yılda bir tekrarlanır(9).

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan 17;74(1):12-49.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol.* 2011 Dec;34(6):573-80.
3. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015 Jan 1;150(1):17.
4. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2017 May 15;31(5):381-9.
5. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *American Journal of Roentgenology.* 2015 Jul;205(1):W42-55.
6. Wang AY, Hwang JH, Bhatt A, Draganov P V. AGA Clinical Practice Update on Surveillance After Pathologically Curative Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastrointestinal Neoplasia in the United States: Commentary. *Gastroenterology.* 2021 Dec;161(6):2030-2040.e1.
7. Draganov P V, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(1):16-25.e1.
8. Draganov P V, Coman RM, Gotoda T. Training for complex endoscopic procedures: how to incorporate endoscopic submucosal dissection skills in the West? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb 3;8(2):119-21.
9. Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines® Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2024 Aug;22(6):366-75.
10. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-15.
11. Okamura R, Itatani Y, Fujita Y, Hoshino N, Okumura S, Nishiyama K, et al. Postoperative recurrence in locally advanced rectal cancer: how does neoadjuvant treatment affect recurrence pattern? *World J Surg Oncol.* 2023 Aug 16;21(1):247.
12. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):440-8.
13. Sclafani F, Corró C, Koessler T. Debating Pros and Cons

- of Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 18;13(24):6361.
14. Aghili M, Khalili N, Khalili N, Babaei M, Farhan F, Haddad P, et al. Short-course versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: preliminary results of a randomized controlled trial. *Radiat Oncol J*. 2020 Jun 30;38(2):119–28.
 15. Bhatti ABH, Waheed A, Hafeez A, Akbar A, Syed AA, Khattak S, et al. Can Induction Chemotherapy before Concurrent Chemoradiation Impact Circumferential Resection Margin Positivity and Survival in Low Rectal Cancers? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015 Apr 14;16(7):2993–8.
 16. Ghalehtaki R, Nourbakhsh F, Abyaneh R, Sharifian A, Pashapour-Khoyi S, Aghili M, et al. Optimal Sequence for Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: An Evidence-Based Review. *Cancer Med*. 2024 Oct 10;13(19).
 17. Feng S, Yan P, Zhang Q, Li Z, Li C, Geng Y, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Aug 1;35(8):1355–69.
 18. Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Segal N, et al. Induction Chemotherapy Reduces Patient-reported Toxicities During Neoadjuvant Chemoradiation with Intensity Modulated Radiotherapy for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Sep;18(3):167–74.
 19. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. PROSPECT: A randomized phase III trial of neoadjuvant chemoradiation versus neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with selective use of chemoradiation, followed by total mesorectal excision (TME) for treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) (Alliance N1048). *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 10;41(17_suppl):LBA2–LBA2.
 20. Pettersson D, Löhrinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2015 Jun 10;102(8):972–8.
 21. Myint AS, Gérard JP. Role of radiotherapy in the treatment of rectal cancer in older patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Mar;46(3):349–57.
 22. Zhang H, Li G, Cao K, Zhai Z, Wei G, Qu H, et al. Impact of total neoadjuvant therapy consisting of consolidation chemotherapy on locally advanced rectal cancer survival. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Jul 18;37(7):1657–68.
 23. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Feb 10;42(5):500–6.
 24. Fokas E, Allgauer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Dec 1;37(34):3212–22.
 25. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2022 Jan 20;8(1):e215445.
 26. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Aug 10;40(23):2546–56.
 27. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jul 27;389(4):322–34.
 28. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Dec 1;37(34):3223–33.
 29. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun;391(10139):2537–45.
 30. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 23;386(25):2363–76.
 31. Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010 Mar;76(3):824–30.
 32. Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, Cohen SJ, Staley CA, Whittington R, et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist*. 2015 Jun 1;20(6):615–6.
 33. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Naldin W, Kiss D, et al. Patterns of Failure and Survival for Nonoperative Treatment of Stage c0 Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006 Dec;10(10):1319–29.
 34. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;2(7):501–13.
 35. SEER. Cancer stat facts: Colorectal cancer. Accessed July 24, 2023 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
 36. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, Atreya C, Benson

- AB, Boland P, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Dec 6;17(12):757-70.
37. Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, van de Velde CJH. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015 Dec;41(12):1562-4.
38. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 11;5(4):e185896.

ANAL KANSER

Doğan BAYRAM¹

GENEL BİLGİLER

Anal kanserler nadir görülmekle birlikte, tüm gastrointestinal sistem malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (1). Anal kanser için risk faktörleri arasında insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), anal ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, servikal, vulvar veya vajinal kanser geçmişi, solid organ nakli sonrası immünoşüpresyon, otoimmün hastalıklar ve sigara kullanımı yer almaktadır (2).

Anal kanserli hastaların yaklaşık %80'inde HPV saptanmış olup, bu vakaların %70'inde HPV tip 16 tespit edilmiştir. Yüksek riskli bir diğer HPV formu ise tip 18'dir (3). İmmünoşüpresif ilaç kullanımı veya HIV enfeksiyonu, hem HPV bulaşma olasılığını hem de anal kanser riskini artırmaktadır(4). Sigara içen bireylerde anal kanser gelişme riski 2 ila 5 kat daha fazladır. Ayrıca, anal kanser öyküsü olan hastalarda akciğer kanseri görülme sıklığının iki kat fazla olması da bu ilişkiyi desteklemektedir(5).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, cinsel davranışların anal kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle erkeklerde alıcı anal ilişki öyküsünün (eşcinsel davranışlarla bağlantılı olarak)

anal kanser gelişimiyle güçlü bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, yaşamı boyunca 15 veya daha fazla cinsel partneri olan erkeklerde bu riskin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir(2).

PATOLOJİ

Primer anal kanal kanserlerinin yaklaşık %80'i skuamöz hücreli olup, alt tipleri keratinize dev hücreli, nonkeratinize dev hücreli ve bazaloid tiptir. Ayrıca anal neoplazmların yaklaşık %15'i adenokarsinom, %5'i küçük hücreli kanser, undiferansiye kanser veya anal melanom olarak görülmektedir. Anal marjin tümörleri ise genellikle diğer deri kanserlerine benzer: skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, Kaposi sarkomu ve malign melanom(6).

Perianal skuamöz hücreli karsinomlar, anal kanal karsinomlarına kıyasla daha iyi diferansiye olma ve keratinize büyük hücre tipinde bulunma eğilimindedir. Perianal tümörlerin deri eklerinden (örneğin saç kökleri, ter bezleri) kaynaklanması, bu tümörleri anal kanal tümörlerinden ayırabilir. Ancak, tümörlerin her iki bölgeyi birden tutması durumunda anal kanal ile perianal skuamöz hücreli karsinomlar arasında kesin bir ayırım yapmak her zaman mümkün olmayabilir.

¹ Dr., Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drdoganb@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5976-2494

Tablo 3. Anal Kanser Tedavisi Sonrası Takip

	Klinik Vizit - İnguinal Nod Palpasyonu-Digital Rektal Muayene	GÖRÜTÜLEME	ANASKOPİ
1.AY	X		
3.AY	X	ABDOMEN/PELVİS BT	X
6.AY	X	ABDOMEN/PELVİS BT	X
9.AY	X		X
12.AY	X	ABDOMEN/PELVİS BT	X
18.AY	X		X
24.AY	X	ABDOMEN/PELVİS BT	X
30.AY	X		X
36.AY	X	ABDOMEN/PELVİS BT	X
42.AY	X		
48.AY	X		
54.AY	X		
60.AY	X		

boplatin/ paklitaksel kolunda 8.1 ay ve 20 ay iken; sisplatin/5-FU kolunda 5.7 ay ve 12.3 aydı (27).

Önerilen diğer tedavi seçenekleri arasında 5-FU/sisplatin; 5-FU/lökovorin/oksalipatin (FOLFOX) veya modifiye doketaksel/sisplatin/5-FU (DCF) yer almaktadır.

Metastatik anal kanserin ikinci basamak tedavisinde immünoterapi etkinliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tek kollu, çok merkezli bir faz 2 denemesi, dirençli metastatik anal kanser için anti-PD-1 antikoru Nivolumab'ın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirdi. Toplam 37 hastanın ikisinde tam yanıt, yedisinde kısmi yanıt görülürken; yanıt oranı %24'tü (28).

KEYNOTE-028 çalışmasında, anal kanal PD-L1-pozitif ilerlemiş skuamöz hücreli karsinoması olan 24 hastada pembrolizumabın etkinliği araştırılmıştır. Hastaların 4'ünde kısmi yanıt, 10'unda stabil hastalık görülürken; yanıt oranı %17, hastalık kontrol oranı %58 idi (29).

Metastatik anal kanserde sistemik tedaviye (kemoterapi, immünoterapi) yanıt her 8-12 haftada bir klinik muayene ve görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(1):7-33.
2. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer. 2004;101(2):270-80.
3. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. The New England journal of medicine. 1997;337(19):1350-8.
4. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(16):1120-30.
5. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. Danish medical bulletin. 2002;49(3):194-209.
6. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal region. Critical reviews in oncology/hematology. 2019;135:115-27.
7. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. Cancer. 1999;85(8):1686-93.
8. Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. Japanese journal of clinical oncology. 2019;49(4):321-8.

9. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *The New England journal of medicine*. 2000;342(11):792-800.
10. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Diseases of the colon and rectum*. 1974;17(3):354-6.
11. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9034):1049-54.
12. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):2040-9.
13. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):516-24.
14. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(®). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(9):1087-100.
15. Meulendijks D, Dewit L, Tomasoia NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *British journal of cancer*. 2014;111(9):1726-33.
16. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, Palefsky J, Whittington R, Mitchell EP, et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy in Immunocompetent Patients With Anal Carcinoma: A Phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group Trial (E3205). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(7):718-26.
17. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, Henry DH, Wachsman W, Rajdev L, et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(7):727-33.
18. Dee EC, Byrne JD, Wo JY. Evolution of the Role of Radiotherapy for Anal Cancer. *Cancers*. 2021;13(6).
19. Ortholan C, Ramaoli A, Peiffert D, Lusinchi A, Romestaining P, Chauveinc L, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(2):479-85.
20. Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(3):651-7.
21. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4581-6.
22. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(10):1266-97.
23. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(10):1376-85.
24. Eeson G, Foo M, Harrow S, McGregor G, Hay J. Outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. *American journal of surgery*. 2011;201(5):628-33.
25. Wieland U, Oellig F, Kreuter A. Anal dysplasia and anal cancer. English version. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2020;71(Suppl 2):74-81.
26. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, Urmacher C, De-Cosse JJ. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *American journal of surgery*. 1985;149(1):95-101.
27. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(22):2510-8.
28. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):446-53.
29. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(5):1036-41.

GASTROİNTESTİNAL VE PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Erdem SÜNGER¹

GİRİŞ

Birçok klinik ve patolojik özellikler içeren nöroendokrin tümörler (NET'ler); gastrointestinal (GI) sistem, akciğerler, pankreas, timus ve diğer endokrin organlar gibi vücudun farklı yerlerindeki nöroendokrin kökenli hücrelerden köken alan çeşitli neoplazmlardan oluşmaktadır. NET'lerin görülme sıklığı son birkaç yılda artmakla beraber; 1973'te %0.001 olan insidansı 2004'te %0.005'e yükselirken 2012'de %0.007'ye kadar ulaşmıştır (1, 2). Yanı sıra bu tümörlerin prevalansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir ki Amerika Birleşik Devletleri'nde gastrointestinal (GI) tümörler içinde kolorektal kanserleri takiben ikinci sırada yer almaktadır (1, 3). NET'ler her yaşta görülebilecek olsada sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 50-70 yaşları arasında pik yapmaktadır. Hastalık; multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları (MEN-1 ve MEN-2), nörofibromatozis tip 1, Von Hippel-Lindau (VHL), tüberoz skleroz ve Carney kompleksi gibi familyal genetik NET sendromları ile birlikte görülebilir. Çoğunlukla yavaş seyirli hastalıklar olmanın yanında peptid ve/veya amin sentez ile salgılanması gerçekleştirebilirken bu peptitler/aminler tümör belirteçleri olarak kullanılabilir ve klinik bulgu ve belirtilerden sorumlu olabilirler.

NET'lerin yaklaşık üçte ikisi GI sistemde bulunurken bu tümörlerin serotonin vs. gibi çok sayıda peptid salgılayabilen türlerine karsinoidler adı verilir. Karsinoidler, kana 5-hidroksitriptamin salarak flushing, diare ve karın ağrısı gibi semptomlara yol açan karsinoid sendroma neden olabilirler. Akciğer karsinoidleri ve pankreatik NET'ler, diğer üçte birlik kısımda yaygın olarak görülürken bu tümörler fonksiyonel (%40) ve non-fonksiyonel (%60) olabilmektedir. Fonksiyonel pankreatik NET'ler sıklıkla insülin, gastrin, glukagon, vazodaktif intestinal peptid (VIP) gibi nöroendokrin hormon salgısından baskındır.

Histopatolojik özellikler ele alındığında kromogranin A (KrgA) ve sinaptofizin gibi pan-nöroendokrin markırlara karşı benzer immün reaktif özelliklere sahiptirler (3). Nöron-spesifik enolaz (NSE), CD56 ve CD57, az farklılaşmış NET'leri isimlendirmek için kullanılan daha az spesifik belirteçlerdir.

NET'ler mitoz indeksi ve Ki-67 indekslerine göre derecelenerek sınıflandırılmakla beraber (Tablo.1) bu derecelendirme sistemi tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi ile birlikte ele alınmalıdır. Lezyonun primer yerleşimi, tümörün çap ve invazyon derinliği ile rezeksi-

¹ Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., erdemsunger@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5194-1634

KAYNAKLAR

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(18):3063-72.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017;3(10):1335-42.
3. Institute NC. SEER cancer statistics review 1975-2004. Complete and limited-duration cancer prevalence estimates. [Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/topic_prevalence.pdf].
4. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):300-13.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
6. Keskin O, Yalcin S. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. *Oncotargets and therapy*. 2013;471-83.
7. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of nuclear medicine*. 2007;48(4):508-18.
8. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of 68 Ga-DOTATOC PET and 111 In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34:1617-26.
9. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, et al. GEP-NETS UPDATE: A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):R153-R62.
10. Öberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatin in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology*. 2010;139(3):742-53. e1.
11. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *Journal of Clinical oncology*. 2009;27(28):4656-63.
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):224-33.
13. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di Bartolomeo M, et al., editors. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplantation Proceedings*; 2001: Orlando, FL: Grune & Stratton, 1969-.
14. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdominal imaging*. 2005;30:427-34.
15. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):514-23.
16. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):501-13.
17. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, Dominguez-Tinajero S, Ruzsniowski P, Samalin E, et al. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(10):828-33.
18. Dieckhoff P, Runkel H, Daniel H, Wiese D, Koenig A, Fendrich V, et al. Well-differentiated neuroendocrine neoplasia: relapse-free survival and predictors of recurrence after curative intended resections. *Digestion*. 2014;90(2):89-97.
19. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, Bellizzi AM, Bergsland EK, O'Dorisio TM, et al. The North American neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020;49(7):863-81.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2024 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf].
21. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning E, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):844-60.
22. Coşkun H, Bostancı Ö, Dilege M, Mihmanlı M, Yılmaz B, Akgün İ, et al. Carcinoid tumors of appendix: treatment and outcome. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2006;12(2):150-4.
23. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. *The American Journal of Surgery*. 2014;207(3):342-5.
24. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, Papa MZ, Zippel DB. Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation. *The American journal of surgery*. 2011;201(6):805-8.
25. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *European Journal of Cancer*. 2012;48(11):1608-15.
26. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Campana D, Tomassetti P, Calculli L, et al. Are there prognostic factors related to recurrence in pancreatic endocrine tumors? *Pancreatology*. 2010;10(1):33-8.
27. Kim S-J, Kim JW, Oh D-Y, Han S-W, Lee S-H, Kim D-W, et al. Clinical course of neuroendocrine tumors with different origins (the pancreas, gastrointestinal tra-

- ct, and lung). *American Journal of Clinical Oncology*. 2012;35(6):549-56.
28. Cives M, Anaya DA, Soares H, Coppola D, Strosberg J. Analysis of postoperative recurrence in stage I–III mid-gut neuroendocrine tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(3):282-9.
 29. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A, et al. Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018(1):8126087.
 30. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(1):69-76.
 31. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*. 2015;100(2-3):240-9.
 32. Rossi RE, Ciafardini C, Sciola V, Conte D, Massironi S. Chromogranin A in the follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: is it really game over? A systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47(10):1249-55.
 33. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(2):187-96.
 34. Bodei L, Kidd MS, Singh A, Van Der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, et al. PRRT genomic signature in blood for prediction of 177 Lu-octreotate efficacy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:1155-69.
 35. Bodei L, Kidd MS, Singh A, van der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NE-Test. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47:895-906.
 36. Van Treijen MJ, Korse CM, Van Leeuwen RS, Saveur LJ, Vriens MR, Verbeek WH, et al. Blood transcript profiling for the detection of neuroendocrine tumors: results of a large independent validation study. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:740.
 37. Joish VN, Shah S, Tierce JC, Patel D, McKee C, Lapuerta P, et al. Serotonin levels and 1-year mortality in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Future oncology*. 2019;15(12):1397-406.

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR

Hayriye TANİN DEMİRCİ¹

EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST'ler) gastrointestinal sistemin nadir görülen mezenkimal neoplazmlarıdır. Bağırsak duvarından kaynaklanan GIST'ler tipik olarak mide ve ince bağırsakta subepitelyal neoplazmlar olarak görülür. Ancak gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmında, örneğin omentum, mezenter ve peritonda da ortaya çıkabilirler. Çoğu GIST, KIT veya PDGFRA mutasyonu taşıırken süksinat dehidrojenaz (SDH) veya diğer bazı genlerdeki mutasyonlar da daha az sıklıkta görülebilmektedir (1,2).

GIST'ler genellikle yaşlı erişkinlerde görülür ve ortalama tanı yaşı 65 ile 69 arasındadır. 40 yaşın altındakilerde nadiren görülür. Ancak tanı yaşı 10 ila 100 yaş arasında değişebilmektedir (3,4).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da GIST'lerin görülme sıklığı yılda 1 milyonda yaklaşık 7 ila 8 vaka arasında değişmektedir (8-16). Ayrıca GIST'lerin çoğu insidental olarak tanı alır, bu nedenle de hastalığın gerçek insidansını doğru bir şekilde belirlemek zor olabilmektedir (5). Kadın ve erkek hastalarda benzer oranda görülmektedir (3). Bununla birlikte, en sık pediatrik hastalarda görülen süksinat dehidrojenaz (SDH) eksikliği olan tü-

mörler, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülür (7,8).

PATOGENEZ

GIST'ler, gastrointestinal (GI) sistemin diğer mezenkimal tümörlerinden farklı bir antiteye sahiptirler (9). Başlangıçta histolojik değerlendirmeye dayanarak GIST'lerin düz kas kaynaklı olduğu düşünülüyordu. Ancak bunların immünohistokimya profilleri diğer bölgelerden, örneğin uterus veya yumuşak dokulardan kaynaklanan leiomyomlar ve leiomyosarkomlardan farklıdır. GIST'lerin neredeyse tamamı CD117 antijeni ekspresyonuna sahiptir (10). Gastrointestinal sistemin diğer iğ hücreli tümörleri olan leiomyosarkomlar, leiomyomlar ve gastrointestinal sistemin diğer iğ hücreli tümörler tipik olarak CD117 negatiftir. CD117 antijeni, KIT protoonkogen'in ürünü olan transmembran KIT reseptör tirozin kinazı ifade eder (11). GIST'lerin yaklaşık yüzde 80'i KIT geninde bir mutasyon taşır, bu da KIT proteininin yapısal bir varyantının anormal şekilde aktive olmasına ve hücrede onkogenik sinyalleşmeye olanak sağlama-sına yol açar (10,12-14).

GIST'ler GI sistemin pacemaker hücreleri olarak da adlandırılan Cajal hücrelerinden kay-

¹ Dr., Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drtaninhayriye@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8023-3717

Tablo 1. erken evre ve metastatik evrede takip önerisi

METASTATİK OLMAYAN HASTALIK		
Kontrastlı abdomen ve pelvis BT	Her 3-6 ayda bir, 3-5 yıl süreyle	Ardından yılda bir
Kontrastlı/kontrastsız MRG	Her 3-6 ayda bir, 3-5 yıl süreyle	Ardından yılda bir
Düşük riskli veya çok düşük riskli hastalar (<2 cm) için daha geniş aralıklarla yapılan görüntüleme ile izlem yapılabilir		
FDG-PET/CT sadece BT veya MR'da belirsizlik söz konusuysa düşünülmelidir.		
METASTATİK HASTALIK		
Kontrastlı/ kontrastsız BT veya MRG	Her 3-6 ayda bir	
FDG-PET/CT	BT veya MR'da belirsizlik söz konusuysa düşünülmelidir.	

KAYNAKLAR

- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol.* 2000;8(1):5.
- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28:889.
- Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiol* 2016;40:39.
- Tryggvasson G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG, Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J cancer* 2005;117:289.
- Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(1):298.
- Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2006;202(4):623.
- Janeway KA, Liegl B, Harlow A, et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2007;67(19):9084.
- Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):179.
- Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol.* 1991;164(2):107.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577.
- Besmer P, Murphy JE, George PC, et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature.* 1986;320(6061):415.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001;61(22):8118.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol.* 1999;154(1):53.
- Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol.* 2001;193(4):505.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(2):81.
- Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(12):1321.
- Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(10):1471.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):377.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13(5):577.
- Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):479.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(9):1109.
- Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2001;54(2):96.

23. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51.
24. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):82.
25. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):49.
26. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(1):144.
27. Hama Y, Okizuka H, Odajima K, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *Eur Radiol*. 2001;11(2):216.
28. Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res*. 2008;14(18):5715.
29. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821.
30. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013 Sep;382(9896):973-83.
31. Mucciari C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230.
32. Caterino S, Lorenzon L, Petrucci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. *World J Surg Oncol*. 2011;9:13.
33. Bümming P, Ahlman H, Andersson J, et al. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2006;93(7):836.
34. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(5):792.
35. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2008;98(5):384.
36. Kim SJ, Lee SW. Performance of F-18 FDG PET/CT for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):576.
37. Reddy RM, Fleshman JW. Colorectal gastrointestinal stromal tumors: a brief review. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19(2):69.
38. Watson RR, Binmoeller KE, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci*. 2011 Jun;56(6):1757-62.
39. Emile JF, Théou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):597.
40. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000;156(3):791.
41. Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am J Pathol*. 2002;160(1):15.
42. Théou-Anton N, Tabone S, Brouty-Boyd D, et al. Co expression of SCF and KIT in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) suggests an autocrine/paracrine mechanism. *Br J Cancer*. 2006;94(8):1180.
43. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):90.
44. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4550.
45. Yamamoto H, Tobo T, Nakamori M, et al. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(6):791.
46. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708.
47. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(3):660.
48. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437.
49. Kang GH, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC- θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2011;24(6):866.
50. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459.
51. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1231.
52. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865.
53. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357.
54. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):15.
55. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(10):1373.
56. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*. 2005;15(7):1407.

57. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1.
58. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004;45(1):17.
59. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*. 2005;29(11):1429.
60. DeMatteo RP, Maki RG, Agulnik M, et al. Gastrointestinal stromal tumor. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.523. Corrected at 4th printing, 2018.
61. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459.
62. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70.
63. Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery*. 2007;141(6):748.
64. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):52.
65. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):477.
66. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):265-74.
67. Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):696.
68. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854.
69. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999;59(17):4297.
70. Chun HJ, Byun JY, Chun KA, et al. Gastrointestinal leiomyoma and leiomyosarcoma: CT differentiation. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(1):69.
71. Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, et al. Tumors of the esophagus. *World J Surg*. 2000;24(4):401.

ERKEN VE LOKAL İLERİ MEME KANSERİ

Özge YALICI¹

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen kanser türüdür. Ülkemizde tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Türkiye'de kadın meme kanseri insidansı 48,6/100.000'dir. 25-49 yaş aralığındaki kadınlarda görülen kanserlerde meme kanseri %37 oranı ile birinci sırayı almaktadır. Yaş ilerledikçe görülme insidansı azalmaktadır. Ülkemizde kadın meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %48,2'sinin lokal evrede tanı aldığı görülmektedir (1).

Erkek meme kanseri nadir olarak görülmektedir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (2) ve genellikle 60 yaşından sonra tanı alırlar (3).

Meme kanserinde değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri vardır. Kısaca Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir(4).

Tablo 1. Meme Kanseri için Belirlenmiş Risk Faktörleri: Sabit Faktörler *

Faktör	Rölatif Risk
Cinsiyet (kadın veya erkek)	100
Yaş (<50 veya ≥50 yaş)	6.7
Endokrin Faktörler	
• İlk doğum yaşı (>30 yaş) veya nulliparite	1.2-1.7
• Menarş yaşı (<12 yaş) veya menopoz yaşı (<55 yaş)	1.2-1.3
Benign meme hastalığı	
• ADH,LCIS	4.0-5.0
Aile Hikayesi (mutasyonu bilinmeyen)	
• Birinci dereceden bir akraba	1.5-2.0
• Aşkenaz Yahudi etnik kökeni	1.4
• Göğse terapötik radyasyon	7.0-17.0

ADH, atipik duktal hiperplazi; LCIS, lobüler karsinoma in situ. ASCO için hazırlanmış kaynaktan alınmıştır. Telif Hakkı © 2024 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından.

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., ozgeyalici1991@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-0260-7511

Meme Kanseri Olan Hastalarda Takip Tablosu

Takip Bileşenleri	Tavsiyelerin Özeti
Meme kanserinde takip: önerilen	
Geçmiş/fiziksel muayene	Primer tedaviden sonraki ilk 3 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir, her 6 ila 12 ayda bir 4. ve 5. yıllar için ve daha sonra yıllık olarak
Nüks belirtilerine ilişkin hasta eğitimi	Hekimler hastalara yeni kitle oluşumu, kemik ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı veya inatçı baş ağrıları gibi nüks belirtileri hakkında danışmanlık yapmalıdır; hasta eğitimi için yararlı web siteleri arasında www.cancer.net ve www.cancer.org bulunmaktadır.
Genetik danışmanlık için yönlendirme	BRCA1/2 mutasyonları tanısı konan tüm hastalara önerilmelidir NCCN ≤55 yaş, ASCO göre ≤65 yaş tanı konmuş tüm hastalara veya kişisel ve aile öyküsü, soy veya PARP inhibitörüne uygunluk temelinde NCCN göre >55, ASCO göre >65 büyük seçilmiş hastalara önerilmelidir. Diğer gen paneli testleri kişisel ve aile geçmişine bağlıdır.
Kendi kendine meme muayenesi	Tüm kadınlara aylık kendi kendine meme muayenesi yapmaları konusunda danışmanlık verilmelidir.
Mamografi	Tedavi sonrası ilk mamografi, tanıya yol açan ilk mamografiden 1 yıl sonra, ancak kesin radyasyon tedavisinden en erken 6 ay sonra çekilmelidir; sonraki mamografiler anormalliklerin gözetimi için endike olduğu şekilde çekilmelidir.
Pelvik muayene	Tüm kadınlar için düzenli jinekolojik takip önerilir; tamoksifen alan hastalara herhangi bir vajinal kanamayı doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmektedir.
Meme kanserinde takip: önerilmeyenler	
Rutin kan testleri	Hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri önerilmez
Meme MR	Meme MRG rutin meme kanseri takibi için önerilmez; MRG yüksek riskli hastalar için bireysel olarak düşünülebilir
Sistemik görüntüleme	Göğüs radyografisi, kemik taramaları, karaciğer ultrasonografisi, BT taramaları ve FDG PET taramaları önerilmez.
Tümör belirteçleri	CA 15-3, CA 27-29 ve karsinoembriyonik antijen testi önerilmemektedir.

sonrası ilk mamografi, tanıya yol açan ilk mamografiden 1 yıl sonra, ancak kesin radyasyon tedavisinden en erken 6 ay sonra çekilmelidir. Hastalarda takipte, tümör markerları, PET-CT veya meme MR görüntülemesi, hemogram veya karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Do-kumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
- Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep.* 2010 Nov;24(5):1115-20. doi: 10.3892/or_00000962. PMID: 20878100.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997 May 29;71(5):800-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970529)71:5<800::aid-ijc18>3.0.co;2-b. PMID: 9180149.
- ASCO SEP@Medical Oncology Self-Evaluation Program 2024 Edition. Erişim 03.01.2025. <https://education.asco.org/product-details/ASCO-SEP-Digital-Subscription>
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al, (eds). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Ed. Lyon, France: IARC Press; 2012.
- Kuerer HM, Albarracín CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):279-88. doi: 10.1200/JCO.2008.18.3103. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064970.
- NCCN:Breast Cancer'. Erişim:03.01.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Version 6.2024 - November 11, 2024
- Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology.* 2019 Oct;51(6):563-569. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.005. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31472981; PMCID: PMC6788802.
- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 16;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21398619; PMCID: PMC3107729.

10. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 10;160(7):953-8. doi: 10.1001/archinte.160.7.953. PMID: 10761960.
11. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 20;34(33):4040-4046. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3573. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27528719; PMCID: PMC5477830.
12. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20071685.
13. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):849-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26686957; PMCID: PMC4792688.
14. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 1;37(19):1629-1637. doi: 10.1200/JCO.18.01779. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30973790; PMCID: PMC6601429.
15. Uptodate. 'Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer'. Erişim:09.01.2025. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20molecular%20§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H528513711&source=--machineLearning&selectedTitle=2%7E150&display_rank=2#H528513711
16. Josfeld L, Keinki C, Pammer C, et al. Cancer patients' perspective on shared decision-making and decision aids in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Jun;147(6):1725-1732. doi: 10.1007/s00432-021-03579-6. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33682014; PMCID: PMC8076112.
17. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.
18. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23491275; PMCID: PMC3935346.
19. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1488-1494. doi: 10.1245/s10434-018-6429-2. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Ann Surg Oncol.* 2020 Dec;27(Suppl 3):966. doi: 10.1245/s10434-020-08273-4. PMID: 29572705; PMCID: PMC5930130.
20. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25439688; PMCID: PMC4291166.
21. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Apr;43(4):672-679. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.011. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28139362.
22. Dubsy P, Pinker K, Cardoso Fet al. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30580-5. PMID: 33387500.
23. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683750.
24. Boughhey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.
25. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec;26(13):4337-4345. doi: 10.1245/s10434-019-07809-7. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605348.
26. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352. doi: 10.1007/s10549-018-5004-7. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343457.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22019144; PMCID: PMC3254252.

28. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):e6. PMID: 25500422.
29. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779963; PMCID: PMC5594247.
30. Strnad V, Yashar C. Breast brachytherapy. *Brachytherapy.* 2021 Sep-Oct;20(5):976-983. doi: 10.1016/j.brachy.2020.10.011. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33353845.
31. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):e21-e31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8. PMID: 34973228.
32. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020 Aug;149:150-157. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.059. Epub 2020 May 13. PMID: 32413529.
33. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet.* 2014 Nov 22;384(9957):1848. PMID: 24656685; PMCID: PMC5015598.
34. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4888-94. doi: 10.1200/JCO.2005.01.6089. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17015884.
35. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
36. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32772-7. PMID: 24529560.
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0. PMID: 15894097.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22152853; PMCID: PMC3273723.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@cts.ux.ac.uk; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet.* 2023 Apr 15;401(10384):1277-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4. PMID: 37061269; PMCID: PMC11023015.
41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, Goldhirsch A, Gray R, Peto R, Pritchard KI, Wood WC. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):29-40. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60069-0. PMID: 18177773.
42. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34914339; PMCID: PMC9096864.
43. Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860917; PMCID: PMC6172658.
44. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov;21(11):1443-1454. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):e553. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30677-X. PMID: 33152284; PMCID: PMC7606901.

45. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2557-2567. doi: 10.1200/JCO.21.02759. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35404683.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211827.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022 Mar;23(3):382-392. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Apr;23(4):e161. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00132-2. PMID: 35123662; PMCID: PMC8885431.
48. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36493792; PMCID: PMC11200328.
49. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy *versus* endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 May 29;15:17588359231178125. doi: 10.1177/17588359231178125. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Sep 29;15:17588359231201818. doi: 10.1177/17588359231201818. PMID: 37275963; PMCID: PMC10233570.
50. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228963; PMCID: PMC10207856.
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1139-1150. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6. PMID: 34339645; PMCID: PMC8324484.
52. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018 Jan;89:27-35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29223479.
53. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Abstract S5-04: 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. *Cancer Res.* 2016;76(suppl 4):S5-S04.
54. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jul 1;7(7):978-984. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1371. PMID: 34014249; PMCID: PMC8138752.
55. Matikas A, Johansson H, Grybäck P, et al. Survival Outcomes, Digital TILs, and On-treatment PET/CT During Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer: Results from the Randomized PREDIX HER2 Trial. *Clin Cancer Res.* 2023 Feb 1;29(3):532-540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2829. PMID: 36449695.
56. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.
57. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. WSG-ADAPT investigators. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00159-0. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405088.
58. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
59. Loibl S, Huang CS, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022 Sep 19;8(1):106. doi: 10.1038/s41523-022-00477-z. PMID: 36117201; PMCID: PMC9482917.
60. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):1005-1014. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932503.
61. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):273-285. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7. PMID: 36858723.
62. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. AP-HINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant

- Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. doi: 10.1056/NEJMs170011. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585. PMID: 28581356; PMCID: PMC5538020.
63. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):986-987.
 64. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Sep 21;382(9897):1021-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61094-6. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23871490.
 65. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2599-2612. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178152; PMCID: PMC6615016.
 66. Kulkarni N, Pezzi CM, Greif JM, et al. Rare breast cancer: 933 adenoid cystic carcinomas from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2236-41. doi: 10.1245/s10434-013-2911-z. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23456318.
 67. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018 Jul;98:48-58. doi: 10.1016/j.ejca.2018.04.011. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29870876.
 68. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNESS, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):384-394. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093516.
 69. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1378-1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007. PMID: 28715532; PMCID: PMC5710508.
 70. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.
 71. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNESS): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.
 72. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.
 73. Hoon SN, Lau PK, White AM, et al. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 26;5(5):CD011220. doi: 10.1002/14651858.CD011220.pub2. PMID: 34037241; PMCID: PMC8150746.
 74. van Mackelenbergh MT, Seither F, Möbus V, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - A meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer.* 2022 May;166:185-201. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.003. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305453.
 75. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer.* 1991 Jan 1;67(1):55-60. doi: 10.1002/1097-0142(19910101)67:1<55::aid-cnrcr2820670111>3.0.co;2-n. PMID: 1985723.
 76. Pace BW, Tinker MA. Follow-up of patients with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 1994 Dec;37(4):998-1002. doi: 10.1097/00003081-199412000-00028. PMID: 7842569.
 77. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ.* 1999 Oct 19;161(8):1001-8. PMID: 10551200; PMCID: PMC1230673.
 78. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1039-44. doi: 10.1093/annonc/mdm573. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18187486.
 79. <https://acsearch.acr.org/docs/69496/narrative/>
 80. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Oct;111(3):489-96. doi: 10.1007/s10549-007-9795-1. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17957465.
 81. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):189-94. doi: 10.1148/radiology.188.1.8511295. PMID: 8511295.
 82. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993 Jan;11(1):44-8. doi: 10.1200/JCO.1993.11.1.44. PMID: 8418240.
 83. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer.* 2007 Jun 18;96(12):1802-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6603815. Epub 2007 May 29. PMID: 17533401; PMCID: PMC2359955.
 84. Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer.* 1991 Apr 1;67(7):1844-8. doi:

- 10.1002/1097-0142(19910401)67:7<1844::aid-cnc-r2820670705>3.0.co;2-w. PMID: 1848469.
85. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *Can Med Assoc J.* 1976 Jan 10;114(1):27-30. PMID: 943222; PMCID: PMC1956541.
 86. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer.* 1986 Feb 1;57(3):597-602. doi: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<597::aid-cnc-r2820570334>3.0.co;2-5. PMID: 3942996.
 87. Uptodate: Approach to the patient following treatment for breast cancer. Erişim: 09.01.2025. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer?search=meme%20kanseri%20takip%20bile%C5%9Ffenleri§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H12559591&source=machineLearning&selectedTitle=1%7E150&display_rank=1#H469430751.
 88. BC Cancer Agency: Clinical indications for breast MRI. Available at: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/Diagnosis/MRI.htm> (Accessed on August 28, 2012).
 89. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep;19(9):3035-41. doi: 10.1245/s10434-012-2341-3. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22476755.
 90. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012 Apr 4;307(13):1394-404. doi: 10.1001/jama.2012.388. PMID: 22474203; PMCID: PMC3891886.
 91. Smith D, Sepehr S, Karakatsanis A, Strand F, Valachis A. Yield of Surveillance Imaging After Mastectomy With or Without Reconstruction for Patients With Prior Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1;5(12):e2244212. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44212. PMID: 36454573; PMCID: PMC9716401.
 92. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Oct;120(5):1125-1132. doi: 10.1097/01.prs.0000279143.66781.9a. PMID: 17898585.
 93. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3001-6. doi: 10.1200/JCO.2006.09.9572. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17548838.
 94. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH, et al. Surveillance Mammography in Older Patients With Breast Cancer—Can We Ever Stop?: A Review. *JAMA Oncol.* 2017 Mar 1;3(3):402-409. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3931. PMID: 27892991; PMCID: PMC5540165.
 95. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. *Drugs.* 2008;68(18):2591-600. doi: 10.2165/0003495-200868180-00005. PMID: 19093701.
 96. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001768. doi: 10.1002/14651858.CD001768. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001768. doi: 10.1002/14651858.CD001768.pub2. PMID: 11034727.
 97. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, et al. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Br J Surg.* 1984 Dec;71(12):947-9. doi: 10.1002/bjs.1800711212. PMID: 6388726.
 98. Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ, et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. *Ann Surg.* 1982 Feb;195(2):163-7. doi: 10.1097/0000658-198202000-00007. PMID: 7055392; PMCID: PMC1352436.
 99. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Arch Surg.* 1978 Feb;113(2):126-7. doi: 10.1001/archsurg.1978.01370140016002. PMID: 626572.
 100. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2322-8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2322. PMID: 9196146.
 101. Molina R, Zanón G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1995;36(1):41-8. doi: 10.1007/BF00690183. PMID: 7579505.
 102. Jäger W, Krämer S, Palapelas V, Norbert L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1995;221:87-92. doi: 10.3109/00365519509090570. PMID: 7652494.
 103. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer.* 2002 Jun;38(9):1189-93. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00429-4. PMID: 12044504.
 104. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol.* 2003 Jun;30(3):338-48. doi: 10.1016/s0093-7754(03)00094-0. PMID: 12870135.
 105. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer.* 2006 Nov 20;6:269. doi: 10.1186/1471-2407-6-269. PMID: 17116247; PMCID: PMC1684262.
 106. Valenzuela P, Mateos S, Tello E, et al. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(1):60-2. PMID: 12691319.
 107. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2357-62. PMID: 11489813.
 108. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954709.

109. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J Oncol Manag*. 2003 Sep-Oct;12(5):13-5. PMID: 14619990.
110. Kokko R, Hakama M, Holli K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Sep;81(1):33-9. doi: 10.1023/A:1025419114857. PMID: 14531495.
111. Mehta VK, Goffinet DR. Unsuspected abnormalities noted on CT treatment-planning scans obtained for breast and chest wall irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 1;49(3):723-5. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01459-0. PMID: 11172954.
112. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S, et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. *Eur J Cancer*. 1993;29A(7):992-7. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80208-4. PMID: 8098950.
113. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol*. 1987 Jan;5(1):62-7. doi: 10.1200/JCO.1987.5.1.62. PMID: 3806160.
114. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1984;4(4):303-7. doi: 10.1007/BF01806043. PMID: 6518296.
115. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, et al. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986 Mar;4(3):389-94. doi: 10.1200/JCO.1986.4.3.389. PMID: 3485185.
116. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2604-17. doi: 10.1007/s00330-011-2221-4. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21887484.
117. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1587-92. doi: 10.1001/jama.1994.03510440047031. PMID: 8182811.
118. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jun;176(6):1433-6. doi: 10.2214/ajr.176.6.1761433. PMID: 11373208.
119. Kauczor HU, Voges EM, Wieland-Schneider C, et al. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. *Eur J Radiol*. 1994 May;18(2):104-8. doi: 10.1016/0720-048x(94)90274-7. PMID: 8055979.
120. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 20;37(33):3152-3165. doi: 10.1200/JCO.19.01472. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479306.
121. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control*. 2011 Jun;22(6):811-26. doi: 10.1007/s10552-011-9761-4. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21461921.
122. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):384-98. doi: 10.1093/jnci/djp018. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19276457; PMCID: PMC2720698.
123. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):83-93. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1155. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29112463.
124. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 19;100(22):1581-91. doi: 10.1093/jnci/djn360. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001601; PMCID: PMC2673920.
125. Yao S, Sheng H, Kwan M, et al. Clinically sufficient vitamin D levels at breast cancer diagnosis and survival outcomes in a prospective cohort of 3,995 patients after a median follow-up of 10 years. *J Clin Oncol* 2021;39:10510. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10510.
126. Ligibel JA, Barry WT, Alfano C, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of weight loss in adjuvant treatment of overweight and obese women with early breast cancer (Alliance A011401): study design. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Sep 21;3:37. doi: 10.1038/s41523-017-0040-8. PMID: 28948213; PMCID: PMC5608692.
127. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7(4):279-87. Erratum in: *Oncologist* 2002;7(6):585. PMID: 12185292.
128. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(4):369-76. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0340. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23576478; PMCID: PMC3639522.
129. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2532-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610117.
130. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.010. PMID: 20932740.
131. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 2015 Nov;1(8):1145-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2015 Nov;1(8):1172. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5020. PMID: 26247818.
132. Cardonick E, Gilmadyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1267-72. doi: 10.1097/aog.0b013e31826c32d9. PMID: 23168749.

METASTATİK MEME KANSERİ

Pınar PEKER¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında sık teşhis edilen kanser türlerinden biri olmakla birlikte, kadınlarda görülen kanser nedenli ölümlerin de önde gelen nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri en sık görülen kadın kanseridir ve kadınlarda kanser ölümlerinin ikinci en yaygın sebebi olarak görülmektedir. (1)

Metastatik meme kanseri(MBC), başlangıçta meme dokusunda oluşan ve sonradan vücudun diğer bölgelerine yayılan evre 4 meme kanseri olarak tanımlanır. Meme kanseri hücreleri, genellikle kan dolaşımı veya lenf sistemi aracılığı ile vücudun farklı bölgelerine metastaz yapabilir. Meme kanseri tarama programları olan ülkelerde, çoğu hasta anormal bir mamografi ile doktora başvurmaktadır; bununla birlikte, ilerlemiş meme kanseri olan kadınlar cilt değişiklikleri (peau d'orange dahil) veya aksiller lenfadenopati ile de başvurabilmektedir.

Meme kanseri, östrojen, progesteron ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) reseptörlerinin ekspresyonuna göre kategorize edilebilir. Bu faktörlerin her biri invaziv meme kanseri olan hastalar için prognozu etkiler ve tedavi seçeneklerini

kişiselleştirmek için kullanılır. Metastatik hastalık tanısı, genellikle görüntüleme teknikleri (X-ışını, ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve biyopsi ile konulmaktadır. Hastalık sürveyansı için mevcut kılavuzlar, düzenli görüntüleme ve fizik muayeneler ile birlikte semptomların ortaya çıkması üzerine ek testler yapılmasını önermektedir.

Metastatik meme kanserinde yeni sistemik tedavilerin başlamasıyla birlikte, sağkalımda anlamlı iyileşmeler görülmüştür. (2,3) Metastatik meme kanseri için sistemik tedavinin birincil hedefleri, tedavi ile ilişkili toksisiteyi dengelerken; sağkalımın uzaması, semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi veya iyileştirilmesidir. (4)

Metastatik meme kanseri hastalarının takibi, klinik değerlendirme, biyobelirteç analizi ve görüntüleme tekniklerinin birleşimiyle yapılmaktadır. Takip, hastalığın ilerleyişini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek, komplikasyonları yönetmek ve yeni tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla yapılır. (5) Takip sıklığı, hastanın tedavi yanıtına, metastazın yerleşim yerine ve genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterir. Bu evredeki

¹ Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, pnnrrrr@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-8769-1584

TAKİP ALGORİTMASI

DEĞERLENDİRME TÜRÜ	ARALIK	AÇIKLAMA
KLİNİK MUAYENE	İlk tedavi sonrası 3-6 hafta içinde; sonrasında her 3-6 ayda bir, Semptomlarda değişiklik olduğunda daha sık yapılmalı	Hastanın genel durumu, semptomlar (ağrı, nefes darlığı, kilo kaybı) ve tümör yerleşim yeri, Tedaviye yanıt ve tedaviye bağlı yan etkiler izlenir.
TÜMÖR BELİRTEÇLERİ(CA 15-3, CEA vb)	Her 3-6 ayda bir, tedaviye yanıt ve hastalık progresyonunu izlemek için, progresyon gözlenirse daha sık aralıkla bakılabilir.	CA 15-3, CEA gibi belirteçler kanserin ilerleyişini gösterebilir, ancak yalnızca bu belirteçlere dayalı kararlar verilmemelidir. Ayrıca hormon reseptörü, Her2 durumu, tedavi planını yönlendirebilir.
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME (PET,CT,MR...)	Her 3-6 ayda bir, kemik metastazı saptandığında, kemik sintigrafisi veya MRI kullanılabilir.	Hastalığın farklı alanlara yayılımı izlenir. Örneğin karaciğer metastazları abdominal usg veya ct ile; akciğer metastazları Toraks Ct veya PET-CT ile izlenir.
KARDİYAK FONKSİYON TAKİBİ	Özellikle kardiyotoksik tedavi alan (antrasiklin ve her2 pozitif hastalarda transtuzumab, pertuzumab tedavileri başlangıcından sonra)	İlk bir yıl içinde her üç ayda bir, bir yıl sonrasında 6 ayda bir olarak önerilmektedir.
LABORATUVAR TESTLERİ	Her 3-6 ayda bir, tedaviye yanıt ve genel sağlık durumu izlemek için	Kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ve biyokimya testleri
GENETİK VE MOLEKÜLER TESTLER	Tedavi değişikliği gerektiğinde yılda bir veya progresyon durumunda, HER2 durumu, pozitif hastalarda tedaviye devam edilip edilmediğini değerlendirir.	BRCA, PIK3CA, TP53 gibi biyobelirteçler genetik testlerle değerlendirilir. Moleküler testler , tedaviye yön verir, daha spesifik tedavi seçeneklerini belirler.
TEDAVİ YANITI/ PROGRESYON	Her 3-6 ayda bir, semptomlar kötüleşirse daha sık yapılmalıdır, eğer hastalık ilerlerse tedavi değişikliğine gidilir.	Tedaviye yanıt ve progresyon izlenir. Tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt ve yan etkiler izlenir. (Nöropati, kardiyotoksikite...)
PSİKOSOSYAL DURUM	Her 3-6 ayda bir yapılan muayenelerde hastanın psikososyal durumu da ele alınmalıdır.	Tedavi uyum ve psikososyal destek gerekebilir.
HASTANEYE YATIŞ DURUMU VE HASTALIK İLERLEMESİ	Semptomlarda kötüleşme veya hastalık ilerlemesi varsa yapılmalıdır.	Hastanın tedaviye uyumu, yaşam kalitesi, hastalık ilerlemesi takip edilir, palyatif bakım, ağrı yönetimi, psikososyal destek ve yaşam kalitesini artırıcı tedbirler izlenir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, M.,et al., Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2023 Jan; 73(1):p17-48. doi:10.3322/caac.21763.
2. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y,et al.The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer. 2007;110(5):973.
3. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A,et al.Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(3):621.
4. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes R. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2000;26(3):151
5. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG .Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literatür.Br J Cancer. 2007;96(11):1625.
6. Gao J,J, Cheng J,Bloomquist E, et al.CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis.Lancet Oncol. 2020 ;21(2) :250-260
7. Cardoso F,Paluch-Shimon S, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5).Ann Oncol.2020;31(12):1623-1649
8. Lee Cl,Gold LS,Nelson HD,et al. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response.Breast.2015;24(1):3-11.

9. Accordino MK, Wright JD, Vasan S, et al. Use and costs of disease monitoring in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2820-2826.
10. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast.* 2015;24(1):3-11.
11. Fournery DR, Frangou EM, Ryken TC, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3072-3077
12. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, et al. Incidence of brain metastases in nonmetastatic and metastatic breast cancer: is there a role for ccreening? *Clin Breast Cancer.* 2020;20(1):e54-e64
13. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res.* 1979;39(5):1552.
14. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1987.
15. Ahmann DL, Schaid DJ, Bisel HF, Hahn RG, et al. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. *J Clin Oncol.* 1987;5(12):1928
16. Robertson JF, Howell A, Buzdar A, et al. Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;58(2):157.
17. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287.
18. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):239.
19. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, et al. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Oncology.* 2004;67(5-6):359.
20. Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology.* 1994;192(1):201.
21. Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol.* 2002;9(8):913.
22. Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, van 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;88(7):1091.
23. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res.* 2006;12(14 Pt 1):4218.
24. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(21):6403.
25. Liu MC, Shields PG, Warren RD, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5153.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline [version 1.1]. *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
27. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1.
28. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21-30.
29. Puzstai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168.
30. Puzstai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168
31. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74:416-423.
32. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782.
33. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388.
34. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388.
35. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1006-1006
36. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623.
37. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
38. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483-3489.
39. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 2005;104(8):1742.
40. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky062. Epub 2018 Dec 24.
41. Ben-Haim S, Ísrail O, et al. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):408.
42. R.C. Coombes, K. Page, R. Salari, et al. Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence: *Clin Cancer Res* 2019;25:4255-63.
43. Suthinee Íthimakin, Natthakit Luengwatthanakit, et al. Follow-Up Strategies and Detection of Recurrent Breast

- Cancer in the Modern Era;Asian Pac J Cancer Pre. 2023 Apr 1;24(4):1359-1366
44. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthes GK, Goeres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(3):147-53.
 45. Taghipour M, Sheikhabahaei S, Trahan TJ, et al. Value of fourth and subsequent post-therapy follow-up 18F-FDG PET/CT scans in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2016;37:602-8. doi: 10.1097/MNM.0000000000000491
 46. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1445-1457.
 47. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer.* 2007;97(12):1632-41.
 48. Ciatto S, Herd-smith A. The role of chest x-ray in the follow-up of primary breast cancer. *Tumori.* 1983;69:151-4.

MEME KARSİNOMA İN SİTU

Ezgi TÜRKÖĞLU¹

GİRİŞ

Meme karsinoma in situ, genel olarak meme duktus ve lobülleriyle sınırlı heterojen neoplastik bir hastalık grubunu temsil eder. Duktal karsinoma in situ (DKİS) memenin duktuslarından kaynaklanan ve bazal membranı invaze etmemiş kanserlerdir. Günümüzde mamografinin yaygın kullanıma girmesiyle DKİS tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı konulan meme kanserlerinin yaklaşık %25'i DKİS olup, 2023 yılında 55.720 yeni vaka beklenmektedir (1, 2). Tedavi edilmediğinde düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl sonra invaziv kansere dönüşmektedir, ancak yüksek dereceli olanlarda bu süre 5 yıla kadar düşmektedir (3). Atipili proliferatif lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) bulunur. Bunlar yüksek riskli lezyonlar olarak kabul edilir, çünkü hastanın gelecekte meme kanseri geliştirme riskinde artışla ilişkilidir. Lobüler karsinoma in situ hem bir risk faktörü hem de meme karsinomunun zorunlu olmayan bir öncüsüdür. LKİS otopsi çalışmalarında da belirtildiği üzere çok daha nadir görülen bir antitedir ve klinik ve mamografik belirtilerin bulunmaması nedeniyle genel popülasyondaki gerçek insidansı bilinmemektedir (4). LKİS yılda yaklaşık

%1-2 oranında artmış invaziv karsinom gelişme oranı ve %30-40 oranında yaşam boyu invaziv karsinom riski anlamına gelir (5). Atipik hiperplazi (AH) ise hem atipik duktal hiperplaziyi, hem de atipik lobüler hiperplaziyi kapsar. Hem ADH hem ALH meme kanseri riskinde orta derecede (3 ila 5 kat) bir artışa neden olur (6-13). ADH genellikle mamografik mikrokalsifikasyonların biyopsisinde hedef lezyon olarak kor iğne biyopsisi ile teşhis edilir. ADH, DKİS'in sitolojik ve mimari özelliklerini paylaşır ancak sınırlı boyuttadır. Bunlarla beraber invaziv karsinom öncüsü ve risk faktörü olan bu lezyonların tedavi sonrasında standart bir algoritma ile takip edilmesi gerektiği açıktır.

Meme Karsinoma in Situ İzlem

DKİS için primer tedavinin amacı, invaziv meme kanserine ilerlemeyi önlemektir. DKİS tedavisinin temel taşları cerrahi (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi) ve/veya radyoterapi, ardından uygun hastalarda nüks riskini azaltmak için adjuvan endokrin tedavi şeklindedir. Endokrin tedavide genellikle tamoksifen kullanılmakla beraber postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörü anastrozol da bir alternatif olabilir. HER2 temelli tedavilerin DKİS'ta yeri yoktur. DKİS için tedavi sonrası

¹ Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, ezgiturk_90@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3846-7047

Tablo 1. Meme karsinoma in situ takip önerileri

DCIS (tanıdan sonraki ilk 5 yıl boyunca)	DCIS (5 yıl sonrası)
Öykü (6-12 ayda bir)	Öykü (yılıda bir)
Fizik Muayene (6-12 ayda bir)	Fizik Muayene (yılıda bir)
Mamografi (yılıda bir)	Mamografi (yılıda bir)

KAYNAKLAR

1. Cancer facts and figures 2023. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html>.
2. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, Verschuur E, Lane J, Jonkers J, Rea DW, Wesseling J; PRECISION team. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019 Aug;121(4):285-292. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6.
3. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1778-84. doi: 10.1002/cncr.20979.
4. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*. 1987 Dec;56(6):814-9. doi: 10.1038/bjc.1987.296.
5. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ. A long-term follow-up in 52 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1974 Jul;82(4):519-33. PMID: 4853025.
6. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Apr;12(4):227-38. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.8. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25622978.
7. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 May;6(5):297-301. PMID: 9149887.
8. Margenthaler JA, Duke D, Monsees BS, Barton PT, Clark C, Dietz JR. Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):534-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.06.003. PMID: 16978969.
9. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2671-7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0217. Epub 2007 Jun 11. PMID: 17563394.
10. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2):180-7. doi: 10.1002/cncr.22408. PMID: 17154175.
11. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1111-3. doi: 10.2214/ajr.164.5.7717215. PMID: 7717215.
12. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Giess CS, Cohen MA, Abramson AF, Hann LE. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology*. 1995 Feb;194(2):379-81. doi: 10.1148/radiology.194.2.7824713. PMID: 7824713.
13. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):125-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12230-1. Erratum in: *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1994. PMID: 12531579.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2024 — July 3, 2024 Continue NCCN.org
15. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):5091-7. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8575.
16. Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, Bonardi R, Bianchi S, Santoro G, Farante G, Magni A, Campa T, Costa A, et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori*. 1991 Feb 28;77(1):41-3. doi: 10.1177/030089169107700110.
17. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51. doi: 10.1056/NEJM198501173120303. PMID: 3965932.
18. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer*. 1982 Feb 15;49(4):751-8. doi: 10.1002/1097-0142(19820215)49:4<751::aid-cncr2820490426>3.0.co;2-y. PMID: 6275978.
19. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1992 Feb 19;267(7):941-4. Erratum in: *JAMA* 1992 Apr 1;267(13):1780. PMID: 1734106.
20. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med*. 1986 Mar;110(3):171-3. PMID: 3606334.
21. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of hu-

- man premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer*. 1990 Sep 15;66(6 Suppl):1326-35. doi:10.1002/1097-0142(19900915)66:14+<1326::aid-cncr2820661405>3.0.co;2-p. PMID: 2205361.
22. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994 Jul 7;331(1):10-5. doi: 10.1056/NEJM199407073310103. PMID: 8202095.
 23. Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1051-7. doi: 10.1245/s10434-006-9195-5. Epub 2007 Jan 7.
 24. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):427-37. doi: 10.1056/NEJMoa031759.
 25. King TA, Muhsen S, Patil S, Koslow S, Oskar S, Park A, Morrogh M, Sakr RA, Morrow M. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(2):445-53. doi: 10.1007/s10549-013-2725-5.

RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Salih TÜNBKİCİ¹

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde, renal hücreli karsinom 2020'de 400.000'den fazla yeni vakayla en sık teşhis edilen 14. kanser türüdür. İnsidans, coğrafi olarak değişiklik göstermekte olup, Avrupa ve Kuzey Amerika'da diğer bölgelere kıyasla daha yüksek frekansla görülmektedir. İnsidansdaki artışa rağmen, renal hücreli karsinomun genel ölüm oranları azalmaktadır (1,2). Bu değişim, kısmen, batin görüntüleme sırasında tesadüfi olarak saptanan tanılarının artan oranlarıyla açıklanmaktadır; bu da erken evre kanserlerin tedavi edilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, son on yılda sistemik tedavi alanındaki gelişmeler de bu düşüşe katkıda bulunmuştur.

ETİYOLOJİ

Renal hücreli karsinom için belirlenmiş risk faktörleri arasında sigara içme, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır (3). Böbrek kanserlerinin sadece %6-9'u, kanser eğilimleriyle ilişkili genlerdeki germline mutasyonlara sahiptir. Ancak, renal hücreli karsinom riskini artıran genetik varyantların

gerçek insidansının, mevcut tahminlerden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (4). Birçok otozomal dominant sendrom tanımlanmıştır, bunlar arasında von Hippel-Lindau sendromu, herediter leiomyomatozis, herediter papiller renal hücreli karsinom ve Birt-Hogg-Dubé sendromu bulunmaktadır. Herediter renal hücreli karsinom şüphesi olan hastalar için genetik değerlendirme için yönlendirme yapılmalıdır.

PATOLOJİ

Renal hücreli karsinom, histopatolojik açıdan bir dizi farklı antiteyi kapsar. Berrak hücreli renal kanserler, vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Kalan %20 ise genellikle berrak hücre dışı renal hücreli karsinom olarak adlandırılır ve farklı moleküler ve sitogenetik profillere sahip çeşitli alt tiplerden oluşur. Papiller ve kromofob renal hücreli karsinom, bu alt tiplerin en yaygın olanlarıdır. Diğer tipler ise; onkositomlar, toplayıcı tübül kanserleri, medüller renal kanserler, fumarat hidrataz eksikliği ile ilişkili kanserler, translokasyon renal hücreli kanser ve sınıflandırılmayan tiplerdir (5). Tümör alt tipi, önemli bir prognostik faktördür ve prognoz, tümörün derecesi ve evresi arttıkça kötüleşir (6).

¹ Dr., Ege Üniversitesi Onkoloji, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., slhtnbkc@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8804-7636

KAYNAKLAR

1. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *European urology*. 2022;82(5):529-42.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard J, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25:iii49-iii56.
3. Huang J, Leung DK-W, Chan EO-T, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A global trend analysis of kidney cancer incidence and mortality and their associations with smoking, alcohol consumption, and metabolic syndrome. *European urology focus*. 2022;8(1):200-9.
4. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, Vijai J, Kemel Y, Zhang L, et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1228-35.
5. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-19.
6. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *European urology*. 2022;82(4):399-410.
7. Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. *Therapy in Nephrology & Hypertension*: Elsevier; 2008. p. 455-60.
8. 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):1165-77.
9. Mazziotti S, Cicero G, D'Angelo T, Marino MA, Visalli C, Salamone I, et al. Imaging and management of incidental renal lesions. *Biomed Research International*. 2017;2017(1):1854027.
10. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005;66(6):1186-91.
11. Kabala J, Gillatt D, Persad R, Penry J, Gingell J, Chaddwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 1991;64(764):683-9.
12. Shuch B, Pantuck AJ, Bernhard J-C, Morris MA, Master V, Scott A, et al. LBA03-01 89Zr- DFO-GIRENTUXIMAB FOR PET/CT IMAGING OF INDETERMINATE RENAL MASSES- RESULTS FROM PHASE 3 ZIRCON STUDY. *Journal of Urology*. 2023;209(Supplement 4):e1192.
13. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brainmetastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1990;36(4):300-2.
14. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2126-8.
15. Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, et al. Imaging in suspected renal-cell carcinoma: systematic review. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(2):e345- e55.
16. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-I, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *The lancet oncology*. 2015;16(3):293-300.
17. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *European urology*. 2011;60(3):578-84.
18. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf Jr JS, Wood Jr DP. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(2):563-70.
19. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *The Journal of urology*. 2008;180(4):1257-61.
20. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *European urology*. 2015;68(6):1007-13.
21. Edition S, Edge S, Byrd D. *AJCC cancer staging manual*. AJCC cancer staging manual. 2017.
22. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(18):6302S-3S.
23. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(7):1552-8.
24. Heng DY, Chi KN, Murray N, Jin T, Garcia JA, Bukowski RM, et al. A population based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2009;115(4):776-83.
25. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(34):5794-9.
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The lancet oncology*. 2013;14(2):141-8.
27. Kroeger N, Xie W, Lee JL, Bjarnason GA, Knox JJ, MacKenzie MJ, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer*. 2013;119(16):2999-3006.
28. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic

- outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59(4):543-52.
29. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(3):511-20.
 30. 富智斌, 陈如潭, 顾迪, 董凯, 江爱民, 晏睿, et al. 机器人辅助与传统腹腔镜肾部分切除术 治疗早期肾癌合并肥胖患者的疗效对比. *第二军医大学学报*. 2020;41(7):704-8.
 31. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bitker M-O, et al., editors. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2013: Elsevier.
 32. Bhindi B, Wallis CJ, Boorjian SA, Thompson RH, Farrell A, Kim SP, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2018;121(5):684-98.
 33. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, Suardi N, Castiglione F, Di Trapani E, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU international*. 2013;112(2):E59-E66.
 34. Luo X, Li J-X, Liu Y-T, Zou G, Yao W-X, Qing G-Q, et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019;23(14).
 35. Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, Dekernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5.
 36. Breen DJ, King AJ, Patel N, Lockyer R, Hayes M. Image-guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: three-and 5-year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Radiology*. 2018;289(2):554-61.
 37. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean Journal of Radiology*. 2012;13(5):625-33.
 38. Correa RJ, Louie AV, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L, et al. The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and meta- analysis. *European urology focus*. 2019;5(6):958-69.
 39. Zhou W, Herwald SE, McCarthy C, Uppot RN, Arellano RS. Radiofrequency ablation, cryoablation, and microwave ablation for T1a renal cell carcinoma: a comparative evaluation of therapeutic and renal function outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2019;30(7):1035-42.
 40. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *American Society of Clinical Oncology*; 2024.
 41. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):829-41.
 42. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(14):1277-90.
 43. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1289-300.
 44. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(12):1563-73.
 45. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(22):3584-90.
 46. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, Rizzo M, Derosa L, Rossi M, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAIN-BOW analysis. *Annals of Oncology*. 2015;26(10):2107-13.
 47. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(12):1371-7.
 48. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European journal of cancer*. 2018;94:115-25.
 49. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, Suárez C, Voss MH, de Velasco G, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10397):185-95.
 50. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
 51. Albiges L, Rini B, Peltola K, Oria GDV, Burotto M, Rodriguez CS, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1329-S30.

52. Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Urologic Clinics of North America*. 1994;21(4):589-92.
53. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):407-16.
54. Network N. Clinical practice guidelines in oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed March. 2015;24.
55. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Said JW, Riggs SB, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18(3):894-900.
56. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115(10):2092-103.
57. Di Napoli A, Signoretti S. Tissue biomarkers in renal cell carcinoma: issues and solutions. *Cancer*. 2009;115(S10):2290-7.
58. Klatte T, Rao PN, De Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Zomorodian N, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(5):746-53.
59. Hakimi AA, Chen Y-B, Wren J, Gonen M, Abdel-Wahab O, Heguy A, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *European urology*. 2013;63(5):848-54.
60. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(23):4559-66.
61. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zaid HB, Boorjian SA, Frank I, et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *European urology*. 2018;73(5):772-80.
62. Correa AF, Jegede O, Haas NB, Flaherty KT, Pins MR, Messing EM, et al. Predicting renal cancer recurrence: defining limitations of existing prognostic models with prospective trial-based validation. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(23):2062-71.
63. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nature genetics*. 2012;44(7):751-9.
64. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2017;198(3):520-9.
65. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1227-34.
66. Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *European urology*. 2011;60(3):435-43.
67. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1277-83.

RENAL PELVİS VE ÜRETER KANSERİ

Vali ALİYEV¹

GİRİŞ

Renal pelvis ve üreteri ilgilendiren üst üriner sistem kanserleri nadirdir. Tüm böbrek tümörlerinin %7 ila %10'unu renal pelvis tümörleri oluşturmaktadır ve bu tüm ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5'ine denk gelmektedir. Üreter tümörleri daha da nadirdir ve renal pelvis tümörlerinin görülme sıklığının dörtte birinde görülür (1). Renal pelvisden ortaya çıkan primer tümörler arasında ürotelyal karsinomlar, skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlar yer alır. Renal pelvis ve üreter kanserlerinin % 90'ından fazlası ürotelyal kökenlidir ve histolojik olarak mesaneden kaynaklanan tümörlerle aynıdır (2). Üst üriner sistem ürotelyal kanser (ÜÜS-ÜK) gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır, bunların en yaygını tütün kullanımı ve özellikle fenasetin olmak üzere ağrı kesicilerin kötüye kullanımınıdır (1). Muhtemelen üst üriner sistemde muskularis propria tabakasının bulunmamasından kaynaklı olarak, üst ürotelyal karsinomlu hastaların nerdeyse üçte ikisi tanı sırasında invaziv hastalıkla karşımıza çıkar (3). Hastaların %70 ila %80'inde tanı anında hematüri mevcuttur. Üreter veya üreteropelvik bileşkenin tümör kitlesi nedeniyle tıkanması vakaların %20 ila %40'ında yan ağrısına neden olur (4). Kasa invaziv, organa

sınırlı tümörler için %30 ve lokal ilerlemiş tümörler için %56 oranında 5 yıllık kansere özgü ölüm oranları bildirmiştir (5). Renal pelvis ve üreterin ürotelyal karsinomunda tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir.

PATOFİZYOLOJİ

Böbrek toplayıcı tübüllerinin, kalikslerin ve pelvisin mukozal yüzeyleri, üreter, mesane ve üretra aynı embriyolojik kökene sahiptir ve "ürotelyum" terimi, yüzey epitelini tanımlamak için kullanılır (6). Üst üriner sistem (ÜÜS), mesane ve üretranın ürotelyal karsinomları multifokal olma eğilimindedir. Bu fenomene "alan kanserizasyonu" adı verilir ve ürotelyumun, idrarla atılan veya idrardaki hidrolize edici enzimler tarafından aktive edilen potansiyel kanserojenlere maruz kalması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Renal pelviste ortaya çıkan primer tümörler arasında ürotelyal karsinomlar, skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlar bulunur. Renal pelvis ve üreter tümörlerinin % 90'ından fazlası ürotelyal kökenlidir. Skuamöz hücreli karsinomlar renal pelvis tümörlerinin yaklaşık % 8'ini oluşturur (2). Renal pelviste ortaya çıkan adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom çok az görülmektedir.

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., dktr.aliyev@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0947-9348

tavsiyelerle aynı endikasyonları izlemesi gerektiğini belirtmektedir. Benzer bir strateji, endoskopik olarak tedavi edilen yüksek dereceli ÜÜSK için EAU kılavuzları tarafından önerilmekte ve takibin 5 yıldan fazla sürdürülmesi uyarısı yapılmaktadır (SE: zayıf) (32). EAU, RNÜ yapılan hastalarda, 4 yıla kadar zaman içinde olasılığı artan metakron mesane kanserini tespit etmek için de sıkı takip önermektedir, bundan sonra nüks riski azalır (33, 34).

Yüksek riskli durumlarda, AUA kılavuzları farklı bir takip önermektedir. Hastaya böbrek koruyucu tedavi uygulandığında, bir ila üç ay içinde erken sistoskopi ve sitolojili üst sistem endoskopisi yapılmalıdır (EO) (35). Mesane kanseri için negatiflik durumunda, hastalar ilk 3 yılda 3-6 ayda bir sistoskopi ve sitolojiden geçmelidir daha sonra yıllık olarak. Üst üriner sistem endoskopisi en az 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır; görüntüleme ise ilk 3 yıl her 3-6 ayda bir ve daha sonra yılda bir 5 yıla kadar yapılmalıdır. RNÜ durumunda, sistoskopi ve sitoloji ilk üç yıl boyunca en az 3-6 ayda bir ve sonrasında en az yılda bir tekrarlanmalıdır (36, 37). Nüks olmaması durumunda, daha ileri gözetim planları teşvik edilmeli ve hasta ile hekim arasında ortak bir karara dayanmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, ürotelyal neoplazi hastalarının yönetiminde önemli noktalardan biri de, tüm ürotelyum üzerindeki alan etkisi nedeniyle yüksek nüks oranının farkında olmaktır. Çoğu kaynak ÜÜSK'i göreceli nadirliği ve ürotelyal karsinomlar arasındaki benzerlikler nedeniyle mesane kanserinin bir varyantı olarak ele almaktadır. Kaynaklar arasında sadece AUA, EAU ve NCCN kılavuzları üst üriner sistem kanserlerinin tedavi sonrası izlemine kapsamlı tartışmaktadır. Hastaların takiplerinde, bu üçü arasında tavsiye ve yaklaşımlarda değişkenlik olduğunu görülmektedir. ÜÜSK'i kendine özgü tanı, yönetim ve takip stratejileri olan başlı başına bir antite olarak görmek gerekir. Bununla birlikte, kılavuzlar arasında daha yüksek dereceli fikir

birliği yaratan kanıtlar elde etmek için daha fazla araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Tablo 1. Üst üriner sistem kanserlerinin risk sınıflamasına göre takibine yönelik öneriler.

Radikal nefroüretrektomi sonrası
<i>Düşük riskli kanserler</i>
3. ayda sistoskopi yapılır. Negatifse, 9 ay sonra ve ardından 5 yıl boyunca her yıl sistoskopi yapın.
<i>Yüksek riskli kanserler</i>
Sistoskopi ve üriner sitolojiyi 3 ayda bir gerekmektedir. Negatifse, 2 yıl süreyle her 3 ayda bir, 5 yıla kadar her 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir sistoskopi ve sitolojiyi tekrarlayın.
Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ve Toraks BT'sini 2 yıl boyunca her 6 ayda 1, sonra yıllık olarak gerçekleştirin.
Böbrek koruyucu tedaviden sonra
<i>Düşük riskli kanserler</i>
Sistoskopi ve BT ürografiyi 3 ve 6. aylarda ve ardından 5 yıl boyunca yıllık olarak gerçekleştirin.
İkinci bakış üreteroskopisi yapılmamışsa 3. ayda üreteroskopi (URS) yapın.
<i>Yüksek riskli kanserler</i>
İkinci bakış URS ve sitolojiyi 6 hafta içinde gerçekleştirin. Rezidüel tümör yoksa, radikal nefroüretrektomi ile tedavi edilen yüksek riskli hastalık için benzer takip ilkelerini izleyin.

KAYNAKLAR

1. Korkes, F., et al., *Carcinoma of the renal pelvis and ureter*. International braz j urol, 2006. **32**: p. 648-655.
2. Holmäng, S., S.M. Lele, and S.L. Johansson, *Squamous cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: incidence, symptoms, treatment and outcome*. The Journal of urology, 2007. **178**(1): p. 51-56.
3. Margulis, V., et al., *Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1224-1233.
4. Roupert, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update*. Eur Urol, 2018. **73**(1): p. 111-122.
5. van Doeveren, T., et al., *Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017*. BJU international, 2021. **128**(3): p. 343-351.
6. Melicow, M., *Tumors of the urinary drainage tract: urothelial tumors*. The Journal of Urology, 1945. **54**(2): p. 186-193.

7. Cohen, W.M., *Metastatic cancer to the ureter: a review of the literature and case presentations*. J. Urol., 1974. **112**: p. 188-189.
8. Raman, J.D., et al., *Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973–2005*. BJU international, 2011. **107**(7): p. 1059-1064.
9. Cosentino, M., et al., *Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma*. World journal of urology, 2013. **31**: p. 141-145.
10. Rouprêt, M., et al., *European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update*. European urology, 2018. **73**(1): p. 111-122.
11. Vikram, R., C.M. Sandler, and C.S. Ng, *Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract*. American Journal of Roentgenology, 2009. **192**(6): p. 1488-1493.
12. Bagley, D.H. and D. Rivas, *Upper urinary tract filling defects: flexible ureteroscopic diagnosis*. The Journal of urology, 1990. **143**(6): p. 1196-1200.
13. Samaratunga, H., et al., *Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter—Nephroureterectomy and Ureterectomy Specimens: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)*. The American journal of surgical pathology, 2019. **43**(10): p. e1-e12.
14. Rouprêt, M., P. Colin, and D.R. Yates, *A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs*. European urology, 2013. **66**(2): p. 181-183.
15. Seisen, T., P. Colin, and M. Rouprêt, *Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours*. Nature Reviews Urology, 2015. **12**(3): p. 155-166.
16. Messer, J.C., et al., *Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013. Elsevier.
17. Foerster, B., et al., *The performance of tumor size as risk stratification parameter in upper tract urothelial carcinoma (UTUC)*. Clinical Genitourinary Cancer, 2021. **19**(3): p. 272. e1-272. e7.
18. Jeldres, C., et al., *Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma*. Cancer, 2010. **116**(16): p. 3774-3784.
19. Cornu, J.-N., et al., *Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma*. World journal of urology, 2010. **28**: p. 151-156.
20. Raman, J.D., et al., *Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy*. European urology, 2010. **57**(6): p. 1072-1079.
21. Lughezzani, G., et al., *Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study*. European urology, 2010. **57**(6): p. 956-962.
22. Birtle, A., et al., *Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. The Lancet, 2020. **395**(10232): p. 1268-1277.
23. Birtle, A.J., et al., *Improved disease-free survival with adjuvant chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: final results of the POUT trial*. Journal of Clinical Oncology, 2024. **42**(13): p. 1466-1471.
24. Bajorin, D.F., et al., *Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(22): p. 2102-2114.
25. Matin, S.F., et al., *Durability of response to primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel: OLYMPUS trial final report*. The Journal of urology, 2022. **207**(4): p. 779-788.
26. O'Brien, T., et al., *Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial)*. European urology, 2011. **60**(4): p. 703-710.
27. Harraz, A.M., et al., *Single versus maintenance intravesical chemotherapy for the prevention of bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a randomized clinical trial*. Clinical genitourinary cancer, 2019. **17**(6): p. e1108-e1115.
28. Öge, Ö., et al., *Proposal for Changes in Cystoscopic Follow-Up of Patients with Low-Grade pTa Bladder Tumor*. European urology, 2000. **37**(3): p. 271-274.
29. Klemm, J., et al., *Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Narrative Review of Current Surveillance Strategies for Non-Metastatic Disease*. Cancers, 2023. **16**(1): p. 44.
30. Villa, L., et al., *Early repeated ureteroscopy within 6–8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings*. World Journal of Urology, 2016. **34**: p. 1201-1206.
31. Holmäng, S. and S.L. Johansson, *Long-term follow-up of patients with tumours of the renal pelvis and ureter: how often is a bladder tumour diagnosed after five tumour-free years? Scandinavian Journal of Urology*, 2014. **48**(1): p. 65-72.
32. Mohapatra, A., et al., *Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management*. International urology and nephrology, 2020. **52**: p. 1465-1469.
33. Shigeta, K., et al., *The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma*. The Journal of Urology, 2017. **198**(6): p. 1278-1285.
34. Martini, A., et al., *Oncologic surveillance after radical nephroureterectomy for high-risk upper tract urothelial carcinoma*. European Urology Oncology, 2022. **5**(4): p. 451-459.
35. Katims, A.B., et al., *Risk factors for intravesical recurrence after minimally invasive nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer (ROBUUST Collaboration)*. The Journal of urology, 2021. **206**(3): p. 568-576.
36. Locke, J.A., et al., *Surveillance guidelines based on recurrence patterns for upper tract urothelial carcinoma*. Canadian Urological Association Journal, 2018. **12**(8): p. 243.
37. Li, X., et al., *Pattern and risk factors of local recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. World journal of surgical oncology, 2020. **18**: p. 1-12.

MESANE KANSERİ

Mürsel SALI¹

GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemin en yaygın malignitesidir. Tüm mesane kanserlerinin %90'ını ürotelyal (transizyonel) karsinom oluşturmaktadır. Özellikle Avrupa'da ve ABD'de baskın histolojik tiptir. Dünyanın diğer bölgelerinde, non-ürotelyal karsinomlar daha sık görülmektedir. Bununla birlikte ürotelyal kanserler renal pelvis, ureter veya uretrada da ortaya çıkabilmektedirler. Mesane kanserinin ilk semptomu sıklıkla ağrısız hematüri (mikroskopik veya makroskopik) ile ve irritatif işeme semptomları (sıklık, aciliyet, ağrılı idrara çıkma) olabilir. Mesane kanseri semptomları aralıklı olabilmektedir. Benzer semptomları benign üriner bozukluklar da yapabileceğinden (üriner sistem enfeksiyonu, sistit, prostatit, nefrolityazis) tanıda gecikmeler olabilir ve gecikmeler akabinde ileri evre bir hastalıkla karşılaşılabilir (1). American Urological Association (AUA) hematüri açısından risk bazlı yaklaşımı önermektedir ve şu hastaları yüksek riskli olarak tanımlanmıştır: ≥ 60 yaş herhangi bir hasta; >30 paket-yıl sigara kullanımı; tek bir UA'da >25 RBC/HPF; gross hematüri öyküsü. Bu hastalara muayene, sistoskopi ve bilgisayarlı tomografi (CT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kesitsel görüntüleme yapılmasını önermektedir (2).

Hastaların anamnez, fizik muayene değerlendirilmesi sonrasında yapılan idrar analizi, fleksibl sistoskopi, florosan sistoskopi, idrar sitolojisi, idrar bazlı belirteçler, bilgisayarlı tomografi(BT) taraması, intravenöz pyelogram, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, ultrason (US) olmak üzere üriner trakt görüntüleme modaliteleri, akciğer değerlendirilmesinde akciğer röntgenogramları ve metastatik hastalık değerlendirmesinde Pozitron Emisyon Tomografisi (PETCT) ve kemik sintigrafisi dahil olmak üzere çeşitli tekniklerle ile evreleme ve tedavi planı yapılabilmektedir (3, 4).

TNM 8 sistemine göre mesane kanser evrelemesi invaziv olmayan papiller karsinom Ta, ürotelyal karsinoma in situ Tis (flat tümör), lamina propria (subepitelyal bağ dokusu) invazyonu T1, muskularis propria invazyonu T2, perivezikal yumuşak dokuya invazyon T3, ekstravezikal tümör invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaktadır(5).

Mesane kanseri spektrumu, kasa invaze olmayan mesane kanseri (yüzeysel), kasa invaze mesane kanseri ve metastatik mesane kanseri olmak üzere başlıca 3 tipe ayrılabilir ve her birinin kendine özgü klinik davranışı, biyolojisi, prognozu ve tedavisi vardır.

¹ Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, murselsali@uludag.edu.tr, ORCID ID: 0009-0007-2079-3350

KAYNAKLAR

- Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *British journal of urology*. 1991;67(6):608-15.
- Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of urology*. 2020;204(4):778-86.
- Chou R, Gore JL, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin JC, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(12):922-31.
- Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(12):1412-7.
- Park JH, Moon KC. Tumor, nodes, metastases (TNM) classification system for bladder cancer. *Bladder cancer: Elsevier*; 2018. p. 181-4.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1021-9.
- Ramírez-Backhaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, Rubio-Briones J, Solsona E. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Current urology reports*. 2012;13(2):109-14.
- Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1641-4.
- Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *International journal of clinical oncology*. 2020;25(4):698-704.
- Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalter P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *The Journal of urology*. 2003;170(2 Pt 1):433-7.
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *The Journal of urology*. 1999;162(1):74-6.
- Petrelli F, Giannatempo P, Maccagnano C, Contieri R, Hurlle R. Active surveillance for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and pooled-analysis. *Cancer treatment and research communications*. 2021;27:100369.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European urology*. 2016;69(2):231-44.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
- Mirabal JR, Taylor JA, Lerner SP. CIS of the Bladder: Significance and Implications for Therapy. *Bladder Cancer*. 2019;5:193-204.
- Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2046-54.
- Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 5.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024;23(5):21-5.

PROSTAT KANSERİ

Oğuzcan ÖZKAN¹

GİRİŞ

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Heterojen bir hastalık olan prostat kanseri, çoğu hastada klinik olarak belirgin olmayan, yıllarca belirti vermeyen, indolent tümörlerden, metastatik potansiyeli olan ve agresif seyir izleyen kanserlere kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Yaş ilerledikçe insidansı artan prostat kanseri, tedaviye rağmen hala önemli bir mortalite nedeni olmakla birlikte, çoğu hasta prostat kanserinden değil, hastalığın ileri evrelerinden dolayı hayatını kaybetmektedir (1). Bu nedenle prostat kanserinin izlenmesi, tedavi sonuçlarını optimize etme, nüks oranlarını düşürme ve tedaviye bağlı yan etkileri yönetme açısından son derece önemlidir.

PROSTAT KANSERİ: EPİDEMİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Prostat kanserinin epidemiyolojisi, özellikle prostat spesifik antijen (PSA) taramasının 1980'lerin sonlarına doğru yaygınlaşmasıyla büyük bir dönüşüm geçirmiştir. Erken tanı sayesinde ölüm

oranlarında azalma gözlemlense de, klinik olarak anlamlı olmayan hastalıkların aşırı tanısı (overdiagnosis) önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Bunun sonucunda, prostat kanseri tanısı alan pek çok hasta, hayatlarını tehdit etmeyecek, indolent tümörler için tedavi edilmektedir. Bu durum, aktif izlem (active surveillance, AS) için uygun adayların doğru şekilde seçilmesinin ve agresif formların zamanında tespit edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Prostat kanserinin patofizyolojisi karmaşıktır ve genetik mutasyonlar, androjen reseptör yollarındaki değişiklikler ve tümör mikro çevresindeki değişiklikler gibi faktörlerle ilişkilidir. Prostat kanseri, hastalığın agresifliğini değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan Gleason skoru ile histolojik derecelendirilir (3). Kanser evresi, PSA seviyeleri ve yüksek riskli özelliklerin (lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu veya uzak metastaz gibi) varlığı, tedavi kararlarını belirlerken ve nüks olasılığını değerlendirirken önemli bir rol oynar.

Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Prostat kanseri tanısı, genellikle klinik değerlendirme, PSA testi, dijital rektal muayene (DRE) ve

¹ Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, droguzcanozkan@yahoo.com, ORCID iD:0000-0002-4075-7775

KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2021*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(1): p. 7-33.
2. Potosky, A.L., et al., *Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(18): p. 1358-1367.
3. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother. Rep., 1966. **50**: p. 125-128.
4. Fernandes, M.C., et al., *The role of MRI in prostate cancer: current and future directions*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2022. **35**(4): p. 503-521.
5. Mottet, N., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent*. European urology, 2021. **79**(2): p. 243-262.
6. Schröder, F., et al., *Androgen deprivation therapy: past, present and future*. BJU international, 2012. **109**: p. 1-12.
7. Stephenson, A.J., et al., *Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(28): p. 7005-7012.
8. Davis, K.M., et al., *The association of long-term treatment-related side effects with cancer-specific and general quality of life among prostate cancer survivors*. Urology, 2014. **84**(2): p. 300-306.
9. Afshar-Oromieh, A., et al., *PET imaging with a [68 Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**: p. 486-495.
10. Klotz, L., *Active surveillance for low-risk prostate cancer*. Current urology reports, 2015. **16**: p. 1-10.
11. Vickers, A.J., *Statistical considerations for patient selection and triggers for intervention in active surveillance*, in *Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: A New Paradigm for Clinical Management*. 2012, Springer. p. 121-129.
12. Partin, A.W., et al., *Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases*. Urology, 1994. **43**(5): p. 649-659.
13. Buyyounouski, M.K., et al., *Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2005. **63**(5): p. 1455-1462.
14. Pittman, T.W., et al., *Saliva-based microfluidic point-of-care diagnostic*. Theranostics, 2023. **13**(3): p. 1091.
15. Meehan, J., et al., *Tissue-and liquid-based biomarkers in prostate cancer precision medicine*. Journal of personalized medicine, 2021. **11**(7): p. 664.
16. Schaeffer, E.M., et al., *Prostate Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2024. **22**(3): p. 140-150.
17. Caire, A.A., et al., *Delayed prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: how to identify and what are their clinical outcomes?* Urology, 2009. **74**(3): p. 643-647.
18. Leyh-Bannurah, S.-R., et al., *Assessment of oncological outcomes after radical prostatectomy according to preoperative and postoperative cancer of the prostate risk assessment scores: results from a large, two-center experience*. European urology focus, 2019. **5**(4): p. 568-576.
19. Martini, A., et al., *Defining the most informative intermediate clinical endpoints for predicting overall survival in patients treated with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer*. European urology oncology, 2019. **2**(4): p. 456-463.
20. Gabriele, D., et al., *Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the Candiolo classifier*. Radiation Oncology, 2016. **11**: p. 1-10.
21. Thurtle, D.R., et al., *Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT Prostate multivariable model*. PLoS medicine, 2019. **16**(3): p. e1002758.
22. Punnen, S., et al., *Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature*. European urology, 2013. **64**(6): p. 905-915.
23. Pound, C.R., et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. Jama, 1999. **281**(17): p. 1591-1597.
24. Antonarakis, E.S., et al., *The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up*. BJU international, 2012. **109**(1): p. 32-39.
25. Brockman, J.A., et al., *Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. European urology, 2015. **67**(6): p. 1160-1167.
26. Bekelman, J.E., et al., *Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(32): p. 3251-3258.
27. Eastham, J.A., et al., *Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline, part II: principles of active surveillance, principles of surgery, and follow-up*. Journal of Urology, 2022. **208**(1): p. 19-25.
28. Pound, C.R., et al., *Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy*. The Journal of urology, 1999. **162**(4): p. 1337-1340.
29. Johnstone, P.A., et al., *Efficacy of digital rectal examination after radiotherapy for prostate cancer*. The Journal of urology, 2001. **166**(5): p. 1684-1687.
30. OBEK, C., et al., *Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy?* The Journal of urology, 1999. **162**(3): p. 762-764.
31. CHER, M.L., et al., *Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy*. The Journal of urology, 1998. **160**(4): p. 1387-1391.
32. Dotan, Z.A., et al., *Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(9): p. 1962-1968.
33. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. European urology, 2014. **65**(2): p. 467-479.

34. Crawford, E.D., et al., *A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III)*. The Journal of urology, 2019. **201**(4): p. 682-692.
35. Hennrich, U. and M. Eder, *[68Ga] Ga-PSMA-11: the first FDA-approved 68Ga-radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer*. Pharmaceuticals, 2021. **14**(8): p. 713.
36. Voter, A.F., et al., *Piflufolostat F-18 (18F-DCFPyL) for PSMA PET imaging in prostate cancer*. Expert review of anticancer therapy, 2022. **22**(7): p. 681-694.
37. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature*. European urology, 2012. **62**(6): p. 976-983.
38. Resnick, M.J., et al., *Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(5): p. 436-445.
39. Dahabreh, I.J., et al., *Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review*. Annals of internal medicine, 2012. **156**(8): p. 582-590.
40. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2008. **112**(8): p. 1650-1659.
41. Klotz, L., *Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations*. World journal of urology, 2008. **26**: p. 437-442.
42. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(24): p. 2319-2329.
43. Wilt, T.J., et al., *Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)*. European urology, 2020. **77**(6): p. 713-724.
44. Hamdy, F.C., et al., *Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(17): p. 1547-1558.
45. Network, N.C.C., *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®)*. (No Title), 2017.
46. Giri, V.N., et al., *Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(24): p. 2798-2811.
47. Carter, H.B., et al., *Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer*. European urology, 2019. **75**(5): p. 743-749.
48. Loeb, S., et al., *How active is active surveillance? Intensity of followup during active surveillance for prostate cancer in the United States*. The Journal of urology, 2016. **196**(3): p. 721-726.
49. Kirk, P.S., et al., *Treatment in the absence of disease reclassification among men on active surveillance for prostate cancer*. Cancer, 2022. **128**(2): p. 269-274.
50. Loeb, S., et al., *Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer*. European urology, 2015. **67**(2): p. 233-238.
51. Inoue, L.Y., et al., *Comparative analysis of biopsy upgrading in four prostate cancer active surveillance cohorts*. Annals of internal medicine, 2018. **168**(1): p. 1-9.
52. Conteduca, V., et al., *Clinical features of neuroendocrine prostate cancer*. European journal of cancer, 2019. **121**: p. 7-18.
53. Armstrong, A.J., et al., *Phase 3 assessment of the automated bone scan index as a prognostic imaging biomarker of overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2018. **4**(7): p. 944-951.
54. Scher, H.I., et al., *Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(12): p. 1402-1418.
55. Armstrong, A.J., et al., *Association between new unconfirmed bone lesions and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: secondary analysis of the PREVAIL and AFFIRM randomized clinical trials*. JAMA oncology, 2020. **6**(2): p. 217-225.
56. Trabulsi, E.J., et al., *Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(17): p. 1963-1996.

PENİS VE ÜRETRA KANSERİ

Salih KARATLI¹

GİRİŞ

Penis ve üretra kanserleri nadir görülür. Anatomik farklılıklar ve histolojik çeşitlilik tedavide önemli farklılıklar oluşturur. Penisin skuamöz hücreli karsinomu, genellikle belirgin bir yayılma düzenine sahip olup lokal yönetimle tedavi edilebilir iken; üretral karsinomlar, histolojik farklılıklar ve erken lenf nodu metastazları yapması nedeni ile tedavisi daha karmaşıktır. Cerrahi tedavi genellikle ilk tercih olsa da, multimodal yaklaşımlar giderek daha fazla önerilmektedir (1).

PENİL KANSERLER

İnsidans ve Etiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılında, erkeklerde yılda 100.000'de birin altında vaka görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve yaşlılar arasında daha sık görülmektedir. İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, fimozis, HIV enfeksiyonu ve tütün maruziyeti önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Sünnet HPV enfeksiyon oranlarını düşürmektedir. Bu nedenle koruyucu etkisi vardır (2-4).

Histoloji

Penis kanserinin %95' i skuamöz hücreli histolojeye (SCC) sahip olsa da, verrüköz karsinom, papiller karsinom, bazaloid karsinom gibi farklı tipleri vardır. Warty ve bazaloid karsinomlar genellikle HPV 16 ile ilişkilidir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) sınıflandırmasına göre SCC' ler sınıflandırılmıştır. Glans penis ve sünnet derisi ile sınırlı olan tümörler SCC' nin %80'ini oluşturmakta olup düşük dereceli iken penis shaftını kapsayan lezyonların büyük bir çoğunluğu yüksek derecelidir. Lenf nodu metastazı, vasküler invazyon varlığı histolojik dereceyle ilişkilidir. Verrüköz karsinomda lenf nodu tutulumu daha nadir görülmektedir ve prognozu daha iyidir (6, 7).

Evreleme

Penis kanserinin tanısı ve evrelemesi için derin bir biyopsi yapılması şarttır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme için TNM sınıflandırmasını kullanır. İnvazivlik veya yüksek risk faktörlerine sahip olgular evre II olarak sınıflandırılır.

¹ Dr., Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, karatlisalih@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4237-1606

Tablo 1. Penis Kanserlerin Takip Yöntemi ve Takip Sıklıkları

Primer Lezyon:	Fizik Muayene:	Toraks BT ve Abdomen BT/ MRI
Lokal ya da Topikal Tedavi Alan Hastalar	İlk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 3- 5 yıl boyunca 6 ayda bir	Anormal fizik muayenesi ya da klinik ihtiyaca göre
Parsiyel veya Total Panektomi Geçiren Hastalar	İlk 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir 2-5 yıl boyunca 12 ayda bir	Anormal fizik muayenesi ya da klinik ihtiyaca göre
İnguinal Lenf Nodu Diseksiyonu Yapılmayan ya da pN0 Hastalar	İlk 2 yıl boyunca 356 ayda bir, 2-5. yılda 12 ayda bir	Anormal fizik muayenesi ya da klinik ihtiyaca göre
İnguinal Lenf Nodu Diseksiyonu pN+	İlk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 3-5. yılda 6 ayda bir	İlk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 3-5. yılda 6 ayda bir
Metastatik Hastalık	3 ayda 1	3 ayda 1

Tablo 2. Üretra Kanseri Takibi

Dönem	Sistoskopi Takibi	Üst İdrar Yolu Görüntülemesi (CTU, MRU, IVP)	Diğer Görüntüleme Yöntemleri
İlk 2 yıl	3-6 ayda bir	Başlangıçta yapılır, yüksek riskli hastalarda 12. ayda tekrar yapılabilir	Pelvik MR veya BT, metastaz şüphesi varsa
2-5 yıl	6-12 ayda bir	1-2 yılda bir	Metastaz şüphesi varsa, BT veya MR gerekebilir
5 yıl ve sonrası	Yılda bir	Her 1-2 yılda bir	Yılda bir BT, MR veya kemik görüntülemesi gerekebilir

İzleme için belirli bir optimal takip sıklığına ilişkin kesin bir kanıt bulunmamakla birlikte, genel onkolojik takip ilkelerine dayanılarak bir izlem planı uygulanmaktadır. Bu plan doğrultusunda, ilk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonraki 5 yıl süresince ise 6 ayda bir kontroller yapılması önerilmektedir (Tablo 2); 5 yılın ardından ise hastalar yıllık olarak izlenebilir (41, 42).

Primer üretral karsinom insidansının düşük olması, hastalığın yönetimi ile takibi konusunda literatürde önemli boşluklar olması ve net bir takip şemasının bulunmaması nedeni ile Avrupa Üroloji Derneği hastaların risk faktörlerine dayalı olarak bireysel değerlendirilmesini önermektedir. Bununla birlikte, üretra koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, spesifik verilere sahip olmamakla birlikte, üriner sitoloji, üretrosistoskopi ve kesitsel görüntüleme yöntemleriyle takiplerinin yapılması önerilmektedir (41, 42)

KAYNAKLAR

1. SOLSONA, E., *European Association of Urology guidelines on penile cancer*. http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/10%20Penile%20Cancer.pdf.
2. Siegel, R.L., A.N. Giaquinto, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2024*. CA: a cancer journal for clinicians, 2024. 74(1): p. 12-49.
3. Daling, J.R., et al., *Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease*. International journal of cancer, 2005. 116(4): p. 606-616.
4. Maden, C., et al., *History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1993. 85(1): p. 19-24.
5. Moch, H., et al., *The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours*. European urology, 2022. 82(5): p. 458-468.
6. Sanchez, D.F., et al. *Pathological factors, behavior, and histological prognostic risk groups in subtypes of penile squamous cell carcinomas (SCC)*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 2015. Elsevier.
7. Moch, H., et al., *The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours*. European urology, 2016. 70(1): p. 93-105.

8. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Annals of surgical oncology, 2010. 17(6): p. 1471-1474.
9. Graafland, N.M., et al., *Identification of high risk pathological node positive penile carcinoma: value of preoperative computerized tomography imaging*. The Journal of urology, 2011. 185(3): p. 881-887.
10. Graafland, N.M., et al., *Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma*. European urology, 2009. 56(2): p. 339-345.
11. Saisorn, I., et al., *Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma*. BJU international, 2006. 97(6): p. 1225-1228.
12. Kroon, B.K., et al., *Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma*. BJU international, 2005. 95(4): p. 517-521.
13. Chahoud, J., et al., *Whole-exome sequencing in penile squamous cell carcinoma uncovers novel prognostic categorization and drug targets similar to head and neck squamous cell carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2021. 27(9): p. 2560-2570.
14. Philippou, P., et al., *Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control*. The Journal of urology, 2012. 188(3): p. 803-808.
15. Sri, D., et al., *A study into the association between local recurrence rates and surgical resection margins in organ-sparing surgery for penile squamous cell cancer*. BJU international, 2018. 122(4): p. 576-582.
16. Leone, A., B. Inman, and P.E. Spiess, *Need for evidence and consensus on laser treatment for management of select primary penile tumors*. European Urology, 2017. 72(1): p. 4-6.
17. Skeppner, E., et al., *Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma*. European Urology, 2008. 54(3): p. 631-639.
18. Djajadiningrat, R.S., et al., *Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer*. Clinical genitourinary cancer, 2015. 13(1): p. 44-49.
19. Sharma, P., et al. *Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015. Elsevier.
20. Robinson, R., et al., *Risks and benefits of adjuvant radiotherapy after inguinal lymphadenectomy in node-positive penile cancer: a systematic review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel*. European urology, 2018. 74(1): p. 76-83.
21. Naing, A., et al., *Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers*. Journal for immunotherapy of cancer, 2020. 8(1).
22. Leijte, J.A., et al., *Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients*. European urology, 2008. 54(1): p. 161-169.
23. Rieken, M., et al., *Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the penis*. European urology, 2014. 66(5): p. 811-814.
24. HORENBLAS, S. and D. Newling, *Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up*. British journal of urology, 1993. 72(6): p. 976-976.
25. Lont, A., et al., *Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence*. The Journal of urology, 2006. 176(2): p. 575-580.
26. Aydh, A., et al., *Evaluation of the guidelines for penile cancer treatment: overview and assessment*. Société Internationale d'Urologie Journal, 2021. 2(3): p. 171-186.
27. Network, N.C.C. *National Comprehensive Cancer Network Penile Cancer*. 2025 1 November 2024]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf.
28. Swartz, M.A., et al., *Incidence of primary urethral carcinoma in the United States*. Urology, 2006. 68(6): p. 1164-1168.
29. McMillan, A., et al., *Urethral stricture and urethritis in men in Scotland*. Genitourinary medicine, 1994. 70(6): p. 403.
30. Park, S. and J.W. McANINCH, *Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients*. The Journal of urology, 2004. 171(2): p. 722-725.
31. Zhang, M., et al., *Carcinoma of the urethra*. Human pathology, 2018. 72: p. 35-44.
32. Murphy, D.P., et al., *Female urethral adenocarcinoma: immunohistochemical evidence of more than 1 tissue of origin*. The Journal of urology, 1999. 161(6): p. 1881-1884.
33. Touijer, A.K. and G. Dalbagni, *Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma*. Urology, 2004. 63(1): p. 33-35.
34. Salgado, C.J., et al., *Reconstruction of the penis after surgery*. Urologic Clinics, 2010. 37(3): p. 379-401.
35. Koontz, B.F. and W.R. Lee, *Carcinoma of the urethra: radiation oncology*. The Urologic Clinics of North America, 2010. 37(3): p. 459-466.
36. Baskin, L.S. and C. Turzan, *Carcinoma of male urethra: management of locally advanced disease with combined chemotherapy, radiotherapy, and penile-preserving surgery*. Urology, 1992. 39(1): p. 21-25.
37. Kent, M., et al., *Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer*. The Journal of Urology, 2015. 193(2): p. 532-537.
38. Mano, R., et al., *Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes*. BJU international, 2020. 126(3): p. 359-366.
39. Wenzel, M., et al., *Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer*. Cancer Causes & Control, 2021. 32: p. 627-634.
40. Abudurexiti, M., et al., *Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma*. Cancer Management and Research, 2018: p. 6815-6822.
41. Janisch, F., et al., *Current disease management of primary urethral carcinoma*. European Urology Focus, 2019. 5(5): p. 722-734.
42. Network, N.C.C. *National Comprehensive Cancer Network Bladder Cancer*. 2024 28 October 2024]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

TESTİS KANSERİ

Eyüp ÇOBAN¹

GİRİŞ

Testis kanseri öncelikle genç erişkin yaş grubundaki erkek bireyleri etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir¹. Vakaların yaklaşık üçte birlik kısmı, başta iskandinav ülkeleri olmak üzere, avrupa ülkelerinde görülmektedir². Hastalık görülme sıklığı artmaktadır³. Testis kanserinin görülme sıklığındaki artışa rağmen, testis kanserine bağlı ölümlerde belirgin bir artış yoktur⁴. Hastalığın genç yaşta ortaya çıkması, insidansının artması, bu insidans artışına rağmen mortalite oranlarının artmaması sebebiyle, hastalık ile geçirilen süre artmaktadır. Bu artış sebebiyle testis kanserinin uzun süreli takibinin önemi de artmaktadır.

ETYOLOJİ

Testis kanseri gelişiminde çeşitli kimyasallara maruziyet suçlansa da en önemli risk faktörü kriptorşitizmdir⁵. Hastalığın genetik geçiş özelliklerine bakıldığında ise, etkilenen bireylerin erkek kardeşlerinde görülen risk artışı baba veya çocuklar ile kıyaslandığında daha fazladır⁶.

PATOLOJİ

Testis kaynaklı malign tümörlerin yaklaşık olarak %95'lik kısmını testiküler germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Testiküler germ hücreli tümörler ise iki ana grupta incelenmektedir; seminom ve non-seminomatöz testis tümörleri. Seminomlar %55-60 sıklığında görülürken, non-seminomlar ise %40-45 sıklığında görülmektedir. Benzer sıklıkta görülseler de non-seminomlar daha agresif seyretme eğilimindedir. Non seminomlar; embriyonel karsinom, teratom, yolk sac tümörü ve koryokarsinom alt tiplerinden oluşmaktadır.

SEMPTOMLAR VE TANI

Testis kanseri sıklıkla; testiste ele gelen ağrısız kitlesel şekilde kendini gösterirken, skrotal ağrı, yan ağrısı ve jinekomasti gibi semptom ve bulgularda da ortaya çıkabilmektedir⁷. Testis kanserine dair herhangi bir şüphe varsa, skrotal doppler ultrasonografi (testis kanseri için özgüllüğü %89-90, duyarlılığı %98-99) yapılmalıdır⁸. Eğer ultrasonografi anormal ise ve veya testis kanserinden

¹ Dr., Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dreyupcoban@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1618-8082

vasküler, endokrinolojik, psikososyal, vb.) proaktif olarak ele alınmalıdır. Hastaların sağlıklı yaşam önerilerine uymaları (sigarayı bırakma, düzenli egzersiz, dengeli beslenme) teşvik edilmelidir.

Sonuç olarak, testis kanserinde takip, etkin tedavinin devamı niteliğinde olup hastaların hem uzun süre hastaliksız yaşaması hem de genel sağlıklarını koruması için tedavinin vazgeçilmez bir bileşkenidir.

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2022;33(4):362-375. doi:10.1016/j.annonc.2022.01.002
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Testicular Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol.* 2014;65(6):1095-1106. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.004
- Sarici H, Telli O, Eroğlu M. Bilateral testiküler germ hücreli tümörler. *Türk Uroloji Dergisi.* 2013;39(4):249-252. doi:10.5152/tud.2013.062
- Del Risco Kollerud R, Ruud E, Haugnes HS, et al. Family history of cancer and risk of paediatric and young adult's testicular cancer: A Norwegian cohort study. *Br J Cancer.* 2019;120(10):1007-1014. doi:10.1038/s41416-019-0445-2
- Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(8):1658-1686. doi:10.1093/ANNONC/MDY217
- Auer T, De Zordo T, Dejaco C, et al. Value of Multiparametric US in the Assessment of Intratesticular Lesions. *Radiology.* 2017;285(2):640-649. doi:10.1148/radiol.2017161373
- Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3388-3404. doi:10.1200/JCO.2009.26.4481
- Testicular Cancer EAU Guidelines On.*; 2024.
- Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):345-351. doi:10.1200/JCO.2015.62.7000
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
- Gillessen S, Sauvage N, Collette L, et al. *Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium.* Vol 39.; 2021. <https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>
- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594-603. doi:10.1200/JCO.1997.15.2.594
- Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3090-3095. doi:10.1200/JCO.2006.09.3831
- Salem M, Gilligan T. Serum tumor markers and their utilization in the management of germ-cell tumors in adult males. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(1):1-4. doi:10.1586/era.10.219
- Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol.* 2000;163(3):796-801.
- Lempiäinen A, Hotakainen K, Blomqvist C, Alfthan H, Stenman UH. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. *Clin Chem.* 2007;53(8):1560-1561. doi:10.1373/clinchem.2007.088518
- Gilligan T, Aggarwal R, UCSF Helen Diller Family P, et al. *NCCN Guidelines Version 1.2025 Testicular Cancer Version.*; 2025. <https://www.nccn.org/home/member->
- Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol.* 2008;179(3):936-940; discussion 940. doi:10.1016/j.juro.2007.10.054
- Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2024;202. doi:10.1016/j.ejca.2024.114025
- Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: Highlights from the third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ-Cell Cancer. *Annals of Oncology.* 2013;24(4):878-888. doi:10.1093/annonc/mds579
- Busch J, Schmidt S, Albers P, et al. Can magnetic resonance imaging replace conventional computerized tomography for follow-up of patients with testicular cancer? A systematic review. *World J Urol.* 2022;40(12):2843-2852. doi:10.1007/s00345-022-03931-6
- Fischer S, Rothermundt C, Stalder O, et al. The Value of Tumor Markers in the Detection of Relapse—Lessons Learned from the Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study. *Eur Urol Open Sci.* 2023;50:57-60. doi:10.1016/j.euro.2023.01.013
- Fankhauser CD, Christiansen AJ, Rothermundt C, et al. Detection of recurrences using serum miR-371a-3p

- during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2022;126(8):1140-1144. doi:10.1038/s41416-021-01643-z
26. Mortensen MS, Bandak M, Kier MGG, et al. Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma. *Cancer*. 2017;123(7):1212-1218. doi:10.1002/cncr.30458
 27. Vesprini D, Chung P, Tolan S, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. *Cancer*. 2012;118(21):5245-5250. doi:10.1002/cncr.27539
 28. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, et al. Imaging Modality and Frequency in Surveillance of Stage I Seminoma Testicular Cancer: Results From a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial (TRISST). *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2468-2478. doi:10.1200/JCO.21.01199
 29. Tolan S, Vesprini D, Jewett MAS, et al. No role for routine chest radiography in stage I seminoma surveillance. *Eur Urol*. 2010;57(3):474-479. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.029
 30. Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):241-249. doi:10.1093/jnci/djq525
 31. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2024;202. doi:10.1016/j.ejca.2024.114025
 32. De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. *Eur J Cancer*. 2017;84:354-359. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.005
 33. Fung C, Dinh P, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Adv Urol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/8671832
 34. Chovanec M, Lauritsen J, Bandak M, et al. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. *Nat Rev Urol*. 2021;18(4):227-245. doi:10.1038/s41585-021-00440-w
 35. Wanderås EH, Fosså SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):253-262. doi:10.1016/S0959-8049(96)00458-3

OVER VE TUBA KANSERLERİ

Zeynep ALTUNDAĞ DERİN¹

GİRİŞ

Over karsinomu tüm jinekolojik kanserler arasında ikinci sıradaki ölüm nedenidir (1). Avrupa ülkelerindeki 2020 yılı tahmini yeni vaka sayısı 66693 iken buna bağlı ölüm sayısı 44053'tür (2). Over karsinomu geleneksel olarak tek bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte birden fazla histolojik alt tipe sahip heterojen bir neoplazm grubundan oluşmaktadır. Over malignitelerinin büyük çoğunluğu (%95) epitelyal hücrelerden köken alır ve tuba-over karsinomu olarak adlandırılır (3). Farklı morfolojik ve moleküler özelliklere sahip daha az görülen epitelyal alt tipler arasında endometrioid karsinom, düşük dereceli seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom gibi alt tipler bulunur. Diğer over hücre tiplerinden kaynaklanan türler arasında ise germ hücreli tümörler, sex kord-stromal tümörler gibi alt tipler bulunmaktadır (4).

RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemiyolojik çalışmalar ile çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. En az bir gebelik veya doğum, oral kontraseptif kullanımı, emzirme ile kanser riskinde % 30-60 oranında azalma tanımlanmıştır

(5, 6). Nulliparite, postmenopozal hormon tedavisi, pelvik inflamatuvar hastalıkların over tuba karsinomu riskini artıracığı düşünülmektedir(5, 7). Obezitenin over kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesine yönelik çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir(8). Sigara kullanımı müsinöz kanser riskini artırırken berrak hücreli karsinom riskini azaltmaktadır (7, 9, 10). BRCA1ve BRCA2 genotipleri saptanan hastalar veya Lynch sendromundan etkilenen aile bireyleri özellikle erken başlangıçlı over kanseri için risk altındadır (7, 11, 12). BRCA1/2 ve Lynch sendromu ile ilişkili genlere (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ek olarak diğer bazı genlerdeki germline mutasyonların (ATM, BRIP1, NBN, PALB2, STK11, RAD51C, RAD51D vb.) over kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13-16).

SEMPTOMLAR VE TEŞHİS

Overlerin anatomik yerleşimi ve epitelyal kanser biyolojisi nedeniyle erken evrede teşhis etmek zordur. Over ve tuba kanserini düşündüreren semptomlar; şişkinlik, pelvik veya abdominal ağrı, yemek yemede zorluk veya erken doyma ve üriner sistem semptomlarıdır. Bu semptomlar özellikle yeni ortaya çıkmışsa ve sık görülüyorsa, bilinen bir

¹ Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, zeynepaltundag@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3201-3776

Tablo 1. Over Ve Tuba Kanseri Takip Tablosu

Yıl	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4. Yıl	5. Yıl	5. Yıldan Sonra
Öykü ve Fizik Muayene	3 ayda bir (2-4 ay)	3 ayda bir (2-4 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	Yıllık (endikasyon varsa sıklaştırılır)
CA-125	3 ayda bir (2-4 ay)	3 ayda bir (2-4 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	6 ayda bir (3-6 ay)	Yıllık (endikasyon varsa sıklaştırılır)
Görüntüleme (US/BT/MRI veya FDG-PET/BT)	3 ayda bir (endikasyona göre)	3 ayda bir (endikasyona göre)	6 ayda bir (endikasyona göre)	6 ayda bir (endikasyona göre)	6 ayda bir (endikasyona göre)	Yıllık (endikasyon varsa sıklaştırılır)

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
- Giusti F, Martos C, Trama A, Bettio M, Sanvisens A, Audisio R, et al. Cancer treatment data available in European cancer registries: Where are we and where are we going? *Frontiers in oncology*. 2023;13:1109978.
- Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(1):60-8.
- Robboy SJ. Robboy's pathology of the female reproductive tract: Elsevier Health Sciences; 2009.
- Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjær S, Lidegaard Ø. Hormone therapy and ovarian cancer. *Jama*. 2009;302(3):298-305.
- Ozols R. Epithelial ovarian cancer. *Principles of Gynaecologic Oncology*. 1992:731-81.
- Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2888-98.
- Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post reproductive health*. 2017;23(4):183-98.
- Faber MT, Kjær SK, Dehrendorf C, Chang-Claude J, Andersen KK, Høgdall E, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer causes & control*. 2013;24:989-1004.
- Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1122-9.
- Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *Journal of medical genetics*. 2014;51(2):108-13.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, De La Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *International journal of cancer*. 1999;81(2):214-8.
- Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic oncology*. 2017;147(2):375-80.
- Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman A-R, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-12.
- Norquist BM, Harrell MI, Brady ME, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(4):482-90.
- Song H, Cicek MS, Dicks E, Harrington P, Ramus SJ, Cunningham JM, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human molecular genetics*. 2014;23(17):4703-9.
- Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):7-17.
- Havrilesky LJ, Dinan M, Sfakianos GP, Curtis LH, Barnett JC, Van Gorp T, et al. Costs, effectiveness, and workload impact of management strategies for women with an adnexal mass. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):dju322.
- Buyss SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
- Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buyss SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years fol-

- low-up. *Gynecologic oncology*. 2016;143(2):270-5.
21. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10022):945-56.
 22. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, Black A, Partridge E, Buys SS, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *International journal of cancer*. 2013;132(9):2127-33.
 23. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, Lecce F, Vertechy L, Monti M, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Current Problems in Cancer*. 2018;42(2):235-40.
 24. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999;353(9160):1207-10.
 25. Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR appropriateness criteria® clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. *Journal of the American College of Radiology*. 2019;16(5):S77-S93.
 26. Sadowski E, Rockall A, Maturen K, Robbins J, Thomasin-Naggara I. Adnexal lesions: imaging strategies for ultrasound and MR imaging. *Diagnostic and interventional imaging*. 2019;100(10):635-46.
 27. Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria® staging and follow-up of ovarian cancer. *Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(5):S198-S207.
 28. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2008;102(2):124-7.
 29. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecologic oncology*. 2007;105(1):145-9.
 30. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nuclear medicine communications*. 2007;28(8):589-95.
 31. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecologic oncology*. 2007;104(1):176-80.
 32. Krivak TC, Tian C, Rose GS, Armstrong DK, Maxwell GL. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecologic oncology*. 2009;115(1):81-5.
 33. Hawkins R, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt I, McCREADY V. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(12):1395-9.
 34. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(6):335.
 35. Hawkins R, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, McCready V. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *British journal of cancer*. 1989;60(4):634-7.
 36. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MK, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(18):1534-5.
 37. Ledermann J, Raja F, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv259-iv.
 38. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(6):1226-34.
 39. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, Straughn Jr JM, Leath III CA. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):142-6.
 40. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(28):3460-73.
 41. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BWJ, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *European journal of cancer*. 2013;49(15):3191-201.
 42. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bokman M, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(30):3468-93.
 43. Rizzo S, Avesani G, Panico C, Manganaro L, Gui B, Lakhman Y, et al. Ovarian cancer staging and follow-up: updated guidelines from the European Society of Urogenital Radiology female pelvic imaging working group. *European Radiology*. 2025:1-11.

ENDOMETRİUM KANSERİ

Ömer Faruk ELÇİÇEK¹

GİRİŞ

Endometrial kanser (EC), düşük ve orta gelirli ülkelerde serviks kanserinden sonra en sık görülen ikinci, yüksek gelirli ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik kanserdir. Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen EC'ye bağlı mortalite önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN verilerine göre, dünya genelinde EC insidansı 417.367 olarak bildirilirken, hastalığa bağlı ölüm sayısı 97.370 olarak rapor edilmiştir. (1,2)

EC risk faktörleri arasında artmış östrojen seviyeleri, erken menarş, nulliparite, geç menopoz, obezite, tamoksifen kullanımı ve Lynch sendromu bulunmaktadır. (3-5) Artan yaşam beklentisi ve obezite prevalansındaki yükseliş, EC insidansının giderek artmasına neden olmaktadır. (6) Bu nedenle, sağlıklı bir yaşam tarzının teşvik edilmesi ve bağımsız bir risk faktörü olarak obezitenin azaltılması kritik bir öneme sahiptir.

EC vakalarının üçte ikisi erken evrede teşhis edilmekte olup, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evre I-II hastalarında 5 yıllık genel sağkalım oranı %90 civarındadır. Evre bağımsız olarak değerlendirildiğinde, EC'de tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %80'e ulaşmaktadır. (7)

Endometrial kanserin artan insidansı ve uzun sağkalım süreleri, hastalık prevalansının hızla yükselmesine neden olmakta ve bu durum uzun süreli hasta takibini gerektirmektedir. Yaşam süresi uzayan EC hastalarının artışı, ciddi bir hasta yükü ve ekonomik maliyet oluşturduğu için takip sürelerinin ve bu süreçte uygulanacak tetkiklerin standartlaştırılması giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

ENDOMETRİAL KANSERİN SINIFLAMASI

Endometrial kanser (EC) geleneksel olarak Bokhman tarafından klinik, endokrin ve epidemiyolojik verilere dayanarak Tip I ve Tip II olarak sınıflandırılmıştır. Tip I tümörler östrojen bağımlı olup endometriyal hiperplazi ile ilişkiliyken, Tip II tümörler östrojenden bağımsız ve endometriyal atrofi ile ilişkilidir. Bu sınıflama histolojik sınıflama ile birebir uyumlu olmamakla birlikte, Tip I tümörler genellikle endometrioid histolojiye sahipken, Tip II tümörler çoğunlukla seröz karsinomdur. (8)

Daha güncel bir yaklaşımla, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2020 histolojik sınıflaması, epitelial endometrial karsinomları aşağıdaki gruplara ayırmaktadır: (9)

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD., omerfarukelcicek@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2919-8132

Tablo 2. Endometrium kanseri sürveyans önerileri

	Düşük risk	Yüksek risk ¹
Semptom incelemesi ve fizik muayene	0-2 yıl: 6 ayda bir >2 yıl: Yılda bir	0-3 yıl: 3 ayda bir 3-5 yıl: 6 ayda bir >5 yıl: Yılda bir
Radyolojik görüntüleme ²	Klinik olarak endike ise	0-2 yıl: Yılda bir (tanıda lenf nodu pozitifliği varsa 6 ayda bir) >2 yıl: Klinik olarak endike ise
Serum CA-125 (Tanıda yüksekse)	0-2 yıl: 6 ayda bir 2-5 yıl: Yılda bir	0-2 yıl: 3 ayda bir 2-5 yıl: 6 ayda bir
Vajinal sitoloji	Rutin kullanım önerilmiyor	
Nüks şüphesi	BT, MR veya PET/BT taramaları + CA 125	

1: Yüksek risk; tanıda ileri evre veya yüksek riskli histolojiler olarak tanımlanır.

2: Toraks/abdomen/pelvik BT

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme

rutin olarak önerilmemektedir. Toraks, abdomen ve pelvik BT görüntülemesi, ilk iki yıl boyunca yıllık olarak (tanıda lenf nodu tutulumu mevcutsa altı ayda bir) yapılmalıdır. İki yıldan sonra radyolojik görüntüleme, yalnızca klinik olarak gerekli görüldüğü durumlarda yapılmalıdır. Tanı anında CA-125 düzeyi yüksekse, her takipte kontrol edilmesi önerilmektedir. Tespit edilen semptomlar ve anormalliklerin değerlendirilmesi için gerekli durumlarda ileri testlerin (örneğin, BT, MR, PET-BT, vajinal sitoloji, serum CA-125) uygulanması önemlidir.

Nüks oranları, hastalığın evresine ve bireysel risk faktörlerine göre değişiklik gösterebileceğinden, izlem stratejileri bu risk değerlendirmelerine göre uyarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
3. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):257-66. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002.
4. Obermair A, Youlden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA, Newcomb P, Parry S, Hopper JL, Haile R, Jenkins MA.

5. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010 Dec 1;127(11):2678-84. doi: 10.1002/ijc.25501.
6. Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jan;19(1):134-40. doi: 10.1111/IG-C.0b013e3181995f90.
7. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms (Version 1.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf Erişim 05.01.2025.
8. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 95: S105-S143
9. Bokhman, JV., Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15:10-17
10. WHO Tümör Sınıflandırması Editörler Kurulu. Kadın Genital Tümörleri [Internet]. Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı; 2020 (WHO tümör sınıflandırma serisi, 5. baskı; cilt 4). <https://tumourclassification.iarc.who.int/>.
11. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature.* 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
12. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3. PMID: 35397864.
13. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, Boyd N, Pike J, Anglesio M, Kwon JS, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017 Mar 1;123(5):802-813. doi: 10.1002/cncr.30496. Epub 2017 Jan 6.
14. Uptodate. "Endometrial cancer: Pathology and classification". Erişim: 03.01.2025. <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classifica>

- tion?search=endometrial%20kanser&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=5
14. ASCO-SEP*.Medical Oncology Self-Evaluation Program 2024 Edition. Erişim: 03.01.2025. <https://education.asco.org/product-details/ASCO-SEP-Digital-Subscription>
 15. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. doi: 10.1002/ijgo.15193.
 16. Uptodate. "Overview of resectable endometrial carcinoma". Erişim: 03.01.2025. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-resectable-endometrial-carcinoma?sectionName=ROLE%20OF%20ADJUVANT%20THERAPY&topicRef=3251&anchor=H1047110&source=see_link#H1047110
 17. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al., Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):520-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.02.011.
 18. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, et al. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S241-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.025.
 19. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Jul;146(1):3-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.022.
 20. Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, Bishop EA, Moore K, Watkin W, Kirschner C, Hurteau J, Rodriguez GC, Lengyel E, Lee NK, Yamada SD. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):485-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.047.
 21. Oaknin, A. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 9, 860 - 877
 22. Frimer M, Hou JY, McAndrew TC, Goldberg GL, Shahabi S. The clinical relevance of rising CA-125 levels within the normal range in patients with uterine papillary serous cancer. *Reprod Sci.* 2013 Apr;20(4):449-55. doi: 10.1177/1933719112459218.
 23. Sartori E, Laface B, Gadducci A, Maggino T, Zola P, Landoni F, Zanagnolo V. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Jul-Aug;13(4):458-65. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13328.x.
 24. Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):485-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.047.
 25. R. Salani, C.I. Nagel, E. Drennen, R.E. Bristow, Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 123 (2) (2011) 205–207.
 26. M. Zakhour, A.J. Li, C.S. Walsh, et al., Post treatment surveillance of type II endometrial cancer patients, *Gynecol. Oncol.* 131 (3) (2013) 609–612.
 27. Kadkhodayan, S., Shahriari S., Treglia, G. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol.* 2013; 128:397-404
 28. Uptodate. "Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Screening and prevention of endometrial and ovarian cancer". Erişim: 05.01.2025. https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-screening-and-prevention-of-endometrial-and-ovarian-cancer?search=lynch%20sendromu%20endomerial&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

SERVİKS KANSERİ

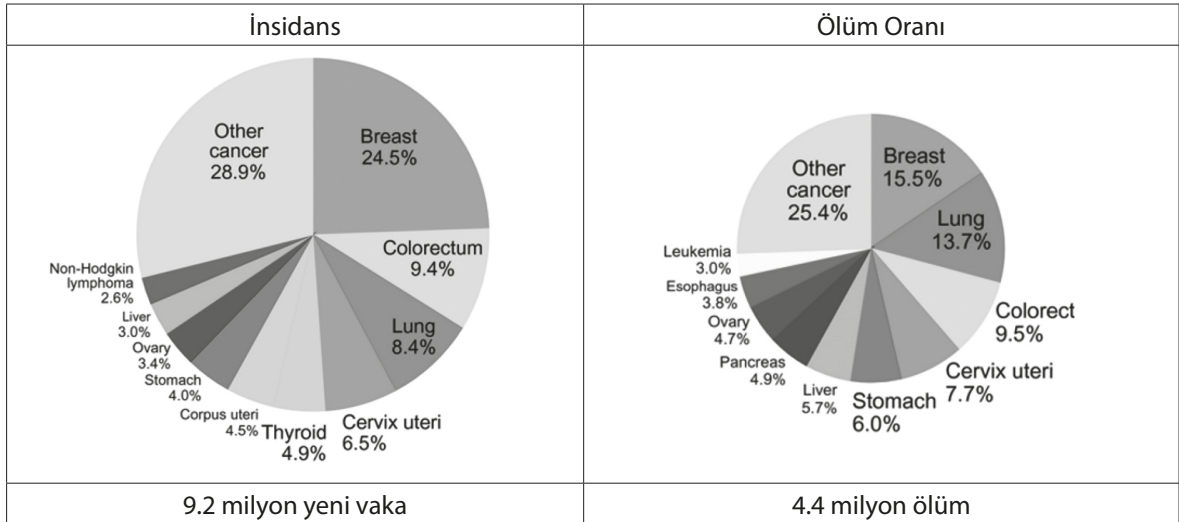
Melek ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Serviks kanseri kadınlarda görülen en sık dördüncü kanserdir (şekil 1). Tarama programlarının yetersiz olduğu ülkelerde insidans ve serviks kanseri ilişkili ölüm oranı yüksek olup; tarama programlarının yaygınlaştığı ülkelerde vaka sayıları düşmektedir (1).

Diğer jinekolojik kanserlerin tanı yaşına göre daha genç yaşta tanı alırlar ve yaş ortalaması 50'dir.

Genç hasta popülasyonunun etkilenmesi ve erken tanı alanların sayısının yüksek olması nedeniyle tedaviye tam yanıt oranları yüksektir. Lokal ve lokal ileri tanı ve tedavi sonrası uzun süre takip gerekmektedir. İzleme alınan hastaların takipleri nüks riski, tedavi ilişkili yan etki ve yaşamını devam ettiren karşılaşılabilecek problemlerden oluşur. Metastatik ve nüks hastalarında medyan sağkalım (GS) iki yıldan azdır. Bu nedenle tedavi sonrası takip algoritmaları erken ve lokal ileri hastaları içermektedir (2).



Şekil 1. 2020 yılında kadınlarda en sık görülen on kanser için yeni vaka ve kanser ilişkili ölümlerin dağılımı [1]

¹ Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, melekozdemir@hotmail.com.tr, ORCID iD: 0000-0003-1894-9743

Evre ve Tedavi yaklaşımı	Tedavi sonrası takip bileşenleri
Erken evre serviks kanseri (Serviks sınırlı veya tümör boyutu ≤4cm olan tümörler): <ul style="list-style-type: none"> • Radikal cerrahi (vajinanın üst üçte birinin çıkarıldığı radikal histerektomi) • veya RT/eş zamanlı KRT ile tedavi önerilir • Seçilmiş hastalarda doğurganlığı koruyucu cerrahi (tümörün etrafında 2 cm'lik güvenli cerrahi sınır sağlanabilirse radikal trakelektomi (serviks çıkarılması), koni biyopsi) 	Düşük riskli hastalar <ul style="list-style-type: none"> • Erken evre, • Primer cerrahi uygulanmış, adjuvan tedavi almamış ilk iki yıl altı ayda bir, iki yıldan sonra ise yıllık takip
Lokal ileri servikal kanser Ekstrapelvik veya rektum/ mesane invazyonu olan ve tümör boyutu >4 cm): <ul style="list-style-type: none"> • KRT önerilir (adjuvan histerektomi önerisi; alt uterin segment tutulumu, tümör boyutu>7cm veya KRT sonrası rezidü tümör) 	Yüksek riskli hastalar <ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapi, • Radyoterapi, • KRT, • Cerrahi+adjuvan tedavi alan hastalar ilk iki yıl üç ayda bir, beşinci yıla kadar altı ayda bir ve beşinci yıldan sonra yıllık takip
Takip bileşenleri Klinik muayene: <ul style="list-style-type: none"> • Detaylı fizik muayene, • Jinekolojik muayene • Sistem sorgusunun (cinsel ilişki sonrası kanama, vajinal spontan kanama, pelviste basınç hissi, mesane disfonksiyonları ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler) Görüntüleme yöntemleri: <ul style="list-style-type: none"> • Asemptomatik servikal kanser hastalarının takibinde rutin görüntüleme yapılmamalıdır • Radyolojik yöntemlerin nüks veya metastatik hastalıktan şüphe edildiğinde Aralıklı H&P testi: <ul style="list-style-type: none"> • 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir • 3-5 yılda 6-12 ayda bir • Daha sonra hastalığın tekrarlama riskine göre yıllık planlanır Hastalığın tedavi sürecine bağlı uzun vadeli yan etkiler ve komplikasyonlar: <ul style="list-style-type: none"> • Mesane disfonksiyonu, • Bağırsak disfonksiyonu, • Cinsel işlev bozukluğu, • Lenfödem, • Yorgunluk, • Psikososyal sorunlar • Seconder malignite (orofaringeal kanser, anal kanser) 	

Şekil 2. Servikal kanser takip önerileri.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Maher EJ, Denton A. Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(6):479-487. doi:10.1016/j.clon.2008.04.009
3. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350(9077):535-540. doi:10.1016/S0140-6736(97)02250-2
4. Mathevet P, Lécure F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTI-COL-2). *Eur J Cancer.* 2021;148:307-315. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.009
5. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):3-10. doi:10.1016/j.ygy-no.2017.03.022
6. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18F)FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2016;11:43. Published 2016 Mar 16. doi:10.1186/s13014-016-0614-x
7. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecologic oncology.* 2000;78(2):187-93. doi: 10.1006/gyno.2000.5860
8. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecologic oncology.* 2009;112(1):104-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.028
9. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S241-S247. doi:10.1016/j.ygyno.2007.07.025
10. Hodgkinson, Katharine et al. Long-term survival from gynecologic cancer: Psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecologic Oncology*, Volume 104, Issue 2, 381 - 389

11. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(3):306-313. doi:10.1111/IGC.0b013e3181a130f3
12. Osann K, Hsieh S, Nelson EL, et al. Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):266-272. doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.036
13. Yu MC, Austin RM, Lin J, et al. The Role of High-Risk Human Papilloma Virus Testing in the Surveillance of Cervical Cancer After Treatment. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(11):1437-1440. doi:10.5858/arpa.2014-0534-OA
14. Song D, Kong WM, Zhang TQ, et al. The negative conversion of high-risk human papillomavirus and its performance in surveillance of cervical cancer after treatment: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):197-203. doi:10.1007/s00404-016-4197-4
15. Ye S, Yang J, Cao D, Lang J, Shen K. A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1146-1157. doi:10
16. Zullo MA, Mancini N, Angioli R, Muzii L, Panici PB. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(3):287-293. doi:10.1016/s1040-8428(03)00125-2
17. Brooks RA, Wright JD, Powell MA, et al. Long-term assessment of bladder and bowel dysfunction after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):75-79. doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.036
18. Sakuragi N. Nerve-sparing radical hysterectomy: time for a new standard of care for cervical cancer?. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):81-82. doi:10.3802/jgo.2015.26.2.81
19. Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4):540-545. doi:10.1016/j.jmig.2013.12.095
20. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):96-101. doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.005
21. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2002(3):CD001773. doi:10.1002/14651858.CD001773
22. Pieterse QD, Maas CP, ter Kuile MM, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1119-1129. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00461.x
23. Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlastic KK, et al. Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):3009-3018. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.011
24. Vistad I, Cvancarova M, Fosså SD, Kristensen GB. Post-radiotherapy morbidity in long-term survivors after locally advanced cervical cancer: how well do physicians' assessments agree with those of their patients?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(5):1335-1342. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.030
25. Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):630-635. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.214
26. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):542-548. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059
27. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15;58(4):1321]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):937-949. doi:10.1016/s0360-3016(03)00362-6
28. Maas CP, ter Kuile MM, Laan E, et al. Objective assessment of sexual arousal in women with a history of hysterectomy. *BJOG*. 2004;111(5):456-462. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00104
29. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care?. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):597-600. doi:10.1016/j.ygyno.2017.09.009
30. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):389-394. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.041
31. Mathevet P, Lécure F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer*. 2021;148:307-315. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.009
32. Gianoni M, Mathevet P, Uzan C, et al. Does the Sentinel Lymph Node Sampling Alone Improve Quality of Life in Early Cervical Cancer Management?. *Front Surg*. 2020;7:31. Published 2020 Jun 12. doi:10.3389/fsurg.2020.00031
33. Pasek M, Suchocka L, Urbański K. Quality of life in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J Clin Nurs*. 2013;22(5-6):690-697. doi:10.1111/j.1365-2702.2012.04350.x
34. Bartoces MG, Severson RK, Rusin BA, Schwartz KL, Ruterbusch JJ, Neale AV. Quality of life and self-esteem of long-term survivors of invasive and noninvasive cervical cancer. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(5):655-661. doi:10.1089/jwh.2008.0959
35. Carpenter KM, Andersen BL, Fowler JM, Maxwell GL. Sexual self schema as a moderator of sexual and psychological outcomes for gynecologic cancer survivors. *Arch Sex Behav*. 2009;38(5):828-841. doi:10.1007/s10508-008-9349-6
36. Distefano M, Riccardi S, Capelli G, et al. Quality of life and psychological distress in locally advanced cervical cancer patients administered pre-operative chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):144-150. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.034
37. Cull A, Cowie VJ, Farquharson DI, Livingstone JR,

- Smart GE, Elton RA. Early stage cervical cancer: psychosocial and sexual outcomes of treatment. *Br J Cancer*. 1993;68(6):1216-1220. doi:10.1038/bjc.1993.507
38. Papatla K, Halpern MT, Hernandez E, et al. Second primary anal and oropharyngeal cancers in cervical cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):478.e1-478.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.05.025
39. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(10):712-727.e10. doi:10.1016/j.adaj.2017.07.032
40. Stier EA, Chiao EY. Anal Cancer and Anal Cancer precursors in Women with a History of HPV-Related Dysplasia and Cancer. *Semin Colon Rectal Surg*. 2017;28(2):97-101. doi:10.1053/j.scrs.2017.04.008
41. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(7):447-460. doi:10.1002/cncy.22018
42. Jhamad S, Aanjane R, Jaiswal S, Jain S, Bhagat P. Second Primary Cancer after Radiotherapy for Cervical Cancer. *J Midlife Health*. 2018;9(4):207-209. doi:10.4103/jmh.JMH_74_18
43. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf,1.2025

VULVA VE VAJEN KANSERİ

Jamshid HAMDARD¹

GİRİŞ

Vulvar ve vajinal kanserler, kadın üreme sistemini etkileyen nadir jinekolojik kanserlerdir. Vulvar kanser, genital organların dış kısmında, sıklıkla labiada meydana gelirken, vajinal kanser, dış genital organları rahime bağlayan kanal olan vajina içinde gelişir. Her iki kanser türü de daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve HPV enfeksiyonu gibi bazı faktörler riski artırabilir. Semptomlar arasında anormal kanama, ağrı, yaralar veya etkilenen bölgede kitleler bulunabilir. Tedavi tipik olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve/veya immüno-terapiyi içerir.

Jinekolojik kanser tedavisini takiben, hastaların genel sağlık durumlarının optimizasyonu amacıyla düzenli tıbbi izlem önerilmektedir. Bu izlem, eşlik eden kronik hastalıkların (depresyon, diyabet, hipertansiyon gibi) kontrol altına alınmasını, kardiyovasküler risk faktörlerinin monitorizasyonunu, önerilen aşı takvimine uyumu ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının (örneğin, egzersiz ve tütün kullanımının bırakılmasını) benimsenmesini içermelidir (1,2).

Jinekolojik kanserlerin geç ve uzun dönemli sekellerini değerlendirmek amacıyla, klinisyenler,

hastanın özgeçmişini ve özellikle onkolojik tedavi anamnezini içeren kapsamlı bir anamnez almalı ve ardından endike görüntüleme ve laboratuvar incelemelerini de kapsayan detaylı bir fizik muayene gerçekleştirmelidir (2). Jinekolojik kanser tedavilerinin sıklıkla cinsel disfonksiyon, erken menopo- poz ve infertiliteye neden olabileceği göz önünde bulundurularak, ortaya çıkan tıbbi ve psikososyal sonuçlara özel önem atfedilmelidir. Cinsel aktive- tite durumundan bağımsız olarak tüm hastalara, vulvovajinal kuruluk dahil olmak üzere ürogenital semptomlar hakkında sorgulama yapılmalıdır (3). Radyoterapi sonrası vajinal dilatör ve topikal nemlendirici kullanımı önerilirken, tedaviye bağı- lı menopozun yönetimi için hormon replasman tedavisi (HRT) seçenekleri değerlendirilmelidir. Psikososyal spektrumda ise psikolojik (depresyon, anksiyete, nüks korkusu, beden imajında değişik- likler), ekonomik (işe dönüş, sigorta sorunları) ve kişilerarası (ilişkiler, cinsellik, yakınlık) sorunlar gözlenebilir (2). Hastalar, tedavi geçmişleri, geç dönem yan etki gelişme riskleri ve mevcut endi- şeleri doğrultusunda ilgili uzmanlara (fizik tedavi, pelvik taban rehabilitasyonu, seks terapisi, psiko- terapi gibi) yönlendirilmelidir. Birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları da dahil olmak üzere,

¹ Dr., Medipol Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, jamshidhamdard@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5823-1704

VULVA VE VAJEN KANSERİ TAKİP TABLOSU

	YILLAR					
	1	2	3	4	5	5.YILDAN SONRA
ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE	3-6 AYDA BİR	3-6 AYDA BİR	6-12 AYDA BİR	6-12 AYDA BİR	6-12 AYDA BİR	YILLIK, ENDİKASYON VARSA
SERVİKAL/VAJİNAL SİTOLOJİK İNCELEME	ALT GENİTAL TRAKTÜS NEOPLAZİLERİNİN TESPİTİ AMACIYLA ENDİKE OLDUĞU DURUMLARDA					
BT/MRG	TEDAVİ BİTİMİNDEN 3-4 AY SONRA DAHA SONRA NÜKS ŞÜPHESİ UYANDIRAN SEMPTOMLAR VEYA FİZİK MUAYENE BULGULARINA İSTİNADEN ENDİKE OLDUĞU DURUMLARDA					
KAN TETKİKLERİ	ENDİKASYON VARSA					
FDG PET	ENDİKASYON VARSA					

KAYNAKLAR

- Lin KY, Frawley HC, Denehy L, et al. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and metaanalysis. *Physiotherapy* 2016;102:309-319.
- Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al. Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, and Policy. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:1120-1130.
- Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to ask and what to do: a guide for clinical inquiry and intervention regarding female sexual health after cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2016;10.
- Campbell G, Thomas TH, Hand L, et al. Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:192-201.
- SGO/FWC Survivorship Toolkit. Available at: <https://www.sgo.org/resources/survivorship-toolkit/>.
- W.J. Koh, B.E. Greer, Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology, *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 15 (1) (2017) 92-120.
- N.C. Te Grootenhuys, A.G.J. van der Zee, H.C. van Doorn, et al., Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I, *Gynecol. Oncol.* 140 (2016) 8-14.
- Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF study. *Cancer* 2000;89:116-22.
- Buchanan TR, Zamorano AS, Massad LS, et al. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: a 6 year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2019;155:88-92.
- Kuroki LM, Frolova AI, Wu N, et al. *Yield of cytology surveillance after high-grade vulvar intraepithelial neoplasia or cancer. J Low Genit Tract Dis* 2017;21:193-7.
- Oonk MHM, de Hullu JA, Hollema H, et al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 2003;98:2624-9.
- Te Grootenhuys NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.
- Pouwer AW, Mus R, Int'Hout J, et al. *The efficacy of ultrasound in the follow up after a negative sentinel lymph node in women with vulvar cancer: a prospective single-centre study. BJOG* 2018;125:1461-8.
- Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;97:828-33.
- Röhrmoser K, Ignatov A, Gerken M, et al. *Risk factors and temporal patterns of recurrences in patients with vulvar cancer: implications for follow-up intervals and duration. J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:803-10.
- Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1285-91
- te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:266-75
- Kilcoyne A, Gottumukkala RV, Kang SK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-up of Primary Vaginal Cancer. *J Am Coll Radiol* 2021;18:S442-s455.
- Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- Bodurka-Beyers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-193.
- Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004;15:218-223.
- Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528-535.

23. Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104:529-534.
24. Dessources K, Aviki E, Leitao MM, Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:252-260.
25. Bona AF, Ferreira KR, Carvalho RBM, et al. Incidence, prevalence, and factors associated with lymphedema after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1697-1704.
26. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-3348.
27. Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-doserate brachytherapy. *Support Care Cancer* 2019;27:1425-1433.
28. Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, et al. Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2015;14:464-470.
29. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 2018;36:85-94.
30. Borella F, Preti M, Bertero L, et al. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int J Mol Sci* 2020;22.
31. Schepisi G, Casadei C, Toma I, et al. Immunotherapy and Its Development for Gynecological (Ovarian, Endometrial and Cervical) Tumors: From Immune Checkpoint Inhibitors to Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13.
32. Hefler L, Obermair A, Tempfer C, et al. Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Int J Cancer*. 1999;84:299-303

PRİMER PERİTONEAL KANSERLER

Tanju KAPAĞAN¹

GİRİŞ

Primer peritoneal kanserler (PPK), nadir görülen kötü prognozlu intraabdominal malignitelerdir (1, 2). Birçok açıdan over kanserleri ile benzerlik göstermelerine rağmen farklı klinik özellikler sahip bir tümör grubudur (3, 4). Çoğu hastaya ileri evrelerde tanı konulmaktadır. Başlangıçta nonspesifik şikayetlerle ortaya çıkan hastalık, ileri evrelerde karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, asit gibi şikayetlerle daha belirgin hale gelir (5). PPK'lerin teşhisi öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntülemeler ve histopatolojik inceleme ile konulur. PPK tedavisi evreye göre değişmekle birlikte ön planda cerrahi, kemoterapi ve hedefli tedavilerden oluşmaktadır (6). PPK'ler papiller mezotelyoma, multikistik mezotelyoma, peritoneal seröz karsinom, leiomyosarkomlar ve desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler olarak alt gruplara ayrılır (2, 7). Bu bölümde PPK'lerin genel özellikleri, klinik bulguları, tanı, tedavi ve takip yaklaşımları incelenecektir.

PAPİLLER MEZOTELYOMA (PM)

Malign mezotelyoma, plevra ve periton gibi serözal yüzeylerden gelişen malign bir tümör alt tipidir (8). Mezotelyomanın gelişmesinde, asbest, genetik yatkınlık ve viral enfeksiyonlar rol oynayabilir (9). Sıklıkla uzun süreli asbest maruziyeti ile oluşan bu hastalık yıllarca belirti vermeden ilerleyebilir (10, 11). Klinik bulgular hastalık evresi, tümör büyüklüğü ve vücuttaki yayılımına bağlı olarak değişebilir. PM, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, karın bölgesinde ağrı, şişlik gibi belirtilerle kendini gösterir (12). PM tanısı için USG, BT, MRG ve PET gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır (13). Bu görüntüleme yöntemleri, tümörün yerini, büyüklüğünü ve asit varlığını tespit etmeye yardımcı olur. Kesin tanı biyopsi ile konulur. Tanıda; kalretinin, Wilms tümörü 1 antijeni (WT1) ve epitel membran antijeni (EMA) gibi bazı immünohistokimya sitolojik belirteçler ile birlikte malign mezotel hücrelerin gösterilmesi önemlidir (14). PM'de tedavi yaklaşımlarının çoğu retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bu da aynı zamanda net bir tedavi yaklaşımının geliştirilmesinde önemli bir

¹ Dr., Çorlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, tanjukapagan2016@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9381-1934

Tablo 1. Primer peritoneal kanserlerin takip tablosu

Hastalık Tipi	İlk 2-3 Yıl	Sonraki 3 Yıl	5. Yıldan Sonra
Papiller Mezotelyoma (PM)	Her 3-4 ayda bir fizik muayene, toraks ve batin BT, Ca-125 gibi tümör belirteçleri	Her 6 ayda bir takip	Yıllık takip
Peritoneal Multikistik Mezotelyoma (PMM)	Her 3-4 ayda bir fizik muayene, toraks ve batin BT, Ca-125 gibi tümör belirteçleri	Her 6 ayda bir takip	Yıllık takip
Peritoneal Seröz Karsinom (PSK)	Her 2-4 ayda bir fizik muayene, toraks ve batin BT, Ca-125 gibi tümör belirteçleri	Her 3-6 ayda bir takip	Yıllık takip
Peritoneal Leiomyosarkom (PL)	Eğer tümör tamamen çıkarıldıysa, her 3-6 ayda bir fizik muayene, toraks (BT veya Röntgen) ve batin (BT veya MRG) görüntüleme	Yıllık takip	Yıllık takip
Peritoneal Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümörler (PDKYHT)	Her 3-6 ayda bir fizik muayene, toraks (BT veya Röntgen) ve batin (BT veya MRG) görüntüleme	Her 6 ayda bir takip	Yıllık takip

BT, Bilgisayarlı tomografi; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme

KAYNAKLAR

- Cotte E, Passot G, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. [Malignant primary peritoneal tumors]. *Presse Med.* 2009;38(12):1814-22.
- Miguez Gonzalez J, Calaf Forn F, Pelegri Martinez L, Lozano Arranz P, Oliveira Caiafa R, Catala Forteza J, et al. Primary and secondary tumors of the peritoneum: key imaging features and differential diagnosis with surgical and pathological correlation. *Insights Imaging.* 2023;14(1):115.
- Gan J, Herzog J, Smith DA, Vos D, Kikano E, Tirumani SH, et al. Primary peritoneal serous carcinoma: a primer for radiologists. *Clin Imaging.* 2022;83:56-64.
- Deraco M, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Zaffaroni N. [Peritoneal mesothelioma: results of a complicated and aggressive procedure incorporating peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, and prospects derived from bench-to-bedside research]. *Tumori.* 2003;89(4 Suppl):56-7.
- Liang YF, Zheng GQ, Chen YF, Song H, Yin WJ, Zhang L. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):709-15.
- Anwar A, Kasi A. Peritoneal Cancer. *StatPearls. Treasure Island (FL)2024.*
- Levy AD, Arnaiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(2):583-607; quiz 21-2.
- Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.* 2013;52(4):803-8.
- Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med.* 2017;5(11):236.
- de Pangher Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori.* 2005;91(1):1-5.
- Brida A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed.* 2007;9(2):32.
- Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori.* 2003;89(3):269-73.
- Pickhardt PJ, Bhalla S. Primary neoplasms of peritoneal and sub-peritoneal origin: CT findings. *Radiographics.* 2005;25(4):983-95.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1591-603.
- Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(6):576-87.
- Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, et al. Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Hepato-gastroenterology.* 2004;51(58):1073-83.
- Lederman GS, Recht A, Herman T, Osteen R, Corson J, Antman KH. Long-term survival in peritoneal mesothelioma. The role of radiotherapy and combined modality treatment. *Cancer.* 1987;59(11):1882-6.
- Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1228-35.
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (Check-Mate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.
- Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum.* 2019;4(3):20190024.
- Mino JS, Monteiro R, Pigalarga R, Varghese S, Guisto L, Rezac C. Diffuse malignant epithelioid mesothelioma in a background of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.

22. Zhang CH, Yu JW, Luo M. Multicystic peritoneal mesothelioma: A short review. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(5):340-8.
23. Jouvin I, Dohan A, Gergi P, Pocard M. Intra-abdominal benign multicystic peritoneal mesothelioma. *J Visc Surg*. 2014;151(2):155-7.
24. Bell DA, Scully RE. Benign and borderline serous lesions of the peritoneum in women. *Pathol Annu*. 1989;24 Pt 2:1-21.
25. Sugarbaker P, Yan T, Zappa L, Haveric N, Brun E. Thin-walled cysts as a pathognomonic CT finding in cystic mesothelioma. *Tumori*. 2008;94(1):14-8.
26. Mehta V, Chowdhary V, Sharma R, Golia Pernicka JS. Imaging appearance of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2017;42:133-7.
27. van Ruth S, Bronkhorst MW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Peritoneal benign cystic mesothelioma: a case report and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(2):192-5.
28. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, D'Amico S, Balestra MR, Cioppa T, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(11):1047-53.
29. Letterie GS, Yon JL. The antiestrogen tamoxifen in the treatment of recurrent benign cystic mesothelioma. *Gynecol Oncol*. 1998;70(1):131-3.
30. Letterie GS, Yon JL. Use of a long-acting GnRH agonist for benign cystic mesothelioma. *Obstet Gynecol*. 1995;85(5 Pt 2):901-3.
31. Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (so-called cystic mesotheliomas). *Cancer*. 1989;64(6):1336-46.
32. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):132-9.
33. Rothacker D, Mobius G. Varieties of serous surface papillary carcinoma of the peritoneum in northern Germany: a thirty-year autopsy study. *Int J Gynecol Pathol*. 1995;14(4):310-8.
34. Yuan J, He L, Han B, Li Y. Long-term survival of high-grade primary peritoneal papillary serous adenocarcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):76.
35. Resta L, Maiorano E, Zito FA, Faggiano F, Loizzi P, Ferreri R, et al. Multifocal extraovarian serous carcinoma. A histochemical and immunohistochemical study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1988;9(6):474-8.
36. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(1):27-42.
37. Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(11):827-34.
38. Rassy E, Assi T, Boussios S, Kattan J, Smith-Gagen J, Pavlidis N. Narrative review on serous primary peritoneal carcinoma of unknown primary site: four questions to be answered. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1709.
39. Crane EK, Sun CC, Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Gershenson DM. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):25-9.
40. Chao KC, Chen YJ, Juang CM, Lau HY, Wen KC, Sung PL, et al. Prognosis for advanced-stage primary peritoneal serous papillary carcinoma and serous ovarian cancer in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(1):81-4.
41. Sun JH, Ji ZH, Peng KW, Wu HT, Zhang Q, Yonemura Y, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of primary peritoneal serous carcinoma: Results of a Chinese retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(3):289-97.
42. Cautero N, De Luca S, Vecchi A, Garelli P, Nicolini D, Martorelli G, et al. Peritoneal leiomyosarcoma in a kidney transplant patient: a case report. *Transplant Proc*. 2007;39(6):2038-9.
43. Deyrup AT, Folpe A, Inwards C. *Bone & Soft Tissue Pathology*. Saunders/Elsevier Philadelphia; 2010.
44. Bharti J, Dey B, Desai P, Gupta R, Khurana N, Gandhi G. Primary Leiomyosarcoma of Peritoneal Cavity. *Rare tumors*. 2014;6:5165.
45. Montgomery E, Aaron AD. *Clinical pathology of soft-tissue tumors*. (No Title). 2001.
46. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetz SM, Staddon A, et al. 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*. 2016;34(8):786-93.
47. Vo KT, Matthay KK, DuBois SG. Targeted antiangiogenic agents in combination with cytotoxic chemotherapy in preclinical and clinical studies in sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6:9.
48. O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA, Leitao MM, Aghajanian C, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):424-9.
49. Thanopoulou E, Thway K, Khabra K, Judson I. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Clin Sarcoma Res*. 2014;4:5.
50. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):416-26.
51. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5064-74.
52. Dorsey BV, Benjamin LE, Rauscher F, 3rd, Klencke B, Venook AP, Warren RS, et al. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor: expansion of the pathologic profile. *Mod Pathol*. 1996;9(6):703-9.

53. Tang Y, Song H, Bao Y, Zhi Y. Multimodal treatment of abdominal and pelvic desmoplastic small round cell tumor with relative good prognosis. *Int J Surg*. 2015;16(Pt A):49-54.
54. Zhang GM, Zhu Y, Gan HL, Ye DW. Testicular desmoplastic small round cell tumor: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2014;12:227.
55. Honore C, Amroun K, Vilcot L, Mir O, Domont J, Terrier P, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor: multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1073-9.
56. Thuret R, Renaudin K, Leclere J, Battisti S, Bouchot O, Theodore C. Uncommon malignancies: case 3. Paratesticular desmoplastic small round-cell tumor. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6253-5.
57. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, Sakurada A, Terauchi T, Arai Y, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(9):608-12.
58. Tsoukalas N, Kiakou M, Nakos G, Tolia M, Galanopoulos M, Tsiapakidis K, et al. Desmoplastic small round-cell tumour of the peritoneal cavity: case report and literature review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(4):e77-e81.
59. Lippe P, Berardi R, Cappelletti C, Massacesi C, Mattioli R, Latini L, et al. Desmoplastic small round cell tumour: a description of two cases and review of the literature. *Oncology*. 2003;64(1):14-7.
60. Bisogno G, Ferrari A, Rosolen A, Alaggio R, Scarzello G, Garaventa A, et al. Sequential intensified chemotherapy with stem cell rescue for children and adolescents with desmoplastic small round-cell tumor. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):907-11.
61. Alexander HR, Jr., Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*. 2013;153(6):779-86.
62. Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeu D, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer*. 2016;65:69-79.
63. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3140-8.
64. NCCN Guidelines Version 3.2024 Ovarian Cancer. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Access date: 01.01.2025.
65. UpToDate [Available from: https://www.uptodate.com/contents/local-treatment-for-gastrointestinal-stromal-tumors-leiomyomas-and-leiomyosarcomas-of-the-gastrointestinal-tract?search=Leiomyosarcoma%20follow%20up&source=search_result&selectedTitle=2%7E86&usage_type=default&display_rank=2#H10. Access date: 01.01.2025.
66. NCCN Guidelines Version 4.2024 Soft Tissue Sarcoma. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf. Access date: 02.01.2025.

GESTASYONEL TROFOBlastİK NEOPLAZİ

Gülhan DİNÇ¹

GESTASYONEL TROFOBlastİK NEOPLAZİLERDE TAKİP

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) anormal trofoblastik proliferasyon ile gelişen bir grup tümörü ifade eder(1). Trofoblastlar insan koryonik gonadotropini (hCG) üretir. GTD, villus içeren hidatidiform mol (HM) ve villus içermeyen trofoblastik neoplazmlar olarak iki gruba ayrılır (1). GTD malign veya benign davranış sergileyebilirler. Malign formları gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olarak bilinir ve invaziv mol, koriokarsinom, epiteloïd trofoblastik tümör (ETT) ve plasental bölge trofoblastik tümörünü (PSTT) içerir (2). Bu maligniteler herhangi bir gebelikten haftalar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir ancak sıklıkla molar gebelikten sonra gelişir.

GTD'nin ilk kez Hipokrat tarafından MÖ 400 lü yıllarda tanımlanmıştır. Gebelik ve GTD arasındaki ilişki ise ancak 1895 yılında keşfedilmiştir. Normal trofoblastik doku endometriuma invaze olduğunda fetüs ve anneyi birbirine bağlayan plasentayı oluşturur.

HM veya molar gebelik plasentadan kaynaklanır. HM tam veya kısmi mol olarak gelişebilir ve GTD'nin noninvaziv formu olarak tanımlanır.

HM'ler genellikle benign olsa da invaziv hale gelip malignleşebilirler (3,4,5). İnvaziv mol, koriokarsinom, ETT ve PSTT gibi GTD'nin malign formlarına dönüşünce de metastaz yapabilir, ölümcül olabilirler (6).

İnvaziv mol, anormal trofoblastik hücrelerin endometrium duvarına derinlemesine nüfuz etmesi ile oluşur ve komplikasyonlara neden olur.

Koryokarsinom ise nadirdir ancak agresif bir hastalıktır (7,1). Gestasyonel ve nongestasyonel olabilir. Bu alt tipler çok farklı biyolojik aktiviteye ve prognoza sahiptir. Koriokarsinom genellikle kadınlarda görülür ancak mikst germ hücreli tümörün bir parçası olarak erkeklerde de görülmesi mümkündür.

ETT, gebelik sürecinde trofoblastik hücrelerden gelişir. GTN'nin nadir ve spesifik bir alt tipidir. Epiteloïd hücre morfolojisi ile karakterizedir. ETT, genellikle üreme çağıdaki kadınlarda görülür ve anormal vajinal kanama veya uterin bir kitle ile bulgu verebilir.

PSTT ise plasentanın implantasyon bölgesinden kaynaklanır. Oldukça nadirdir ve daha yaygın görülen trofoblastik tümörlerin aksine, normal bir gebelikten aylar hatta yıllar sonra gelişme eğili-

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Okmeydanı, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, gulhanduyul@hotmail.com, ORCID id: 0009-0007-6025-7800

başvurur. Belirti ve semptomlar hastalığın bulunduğu yere göre farklılık gösterir. Beyin metastazları baş ağrısı, nöbet veya hemiparezi ile bulgu verirke akciğer metastazları nefes darlığı, hemoptizi veya plöritik göğüs ağrısı ile prezente olabilir. Menstrüel bozukluklar her zaman mevcut olmadığından tanı gözden kaçabilir. Hastala tüm vücut BT taramaları, beyin ve pelvis MR'ı ve Doppler ultrasonografi ile takip edilmelidir. Beyin taraması negatifse, beyin omurilik sıvısında HCG analizi için lomber ponksiyon yapılmalıdır (6).

Ameliyat Sonrası ve Rehabilitasyon Bakımı

Ameliyattan sonra tespit edilemeyen hCG seviyesi elde edilene kadar haftalık serum hCG ölçümü önerilir. Daha önce molar gebeliği olan hastalarda etkili doğum kontrolü mutlaka sağlanmalıdır. Oral kontraseptiflerde güvenle faydalanılabilir. Yeni bir gebelik, haftalık serum hCG düzeyi takibini engelleyebilir ve invaziv molar hastalık tanısını güçleştirebilir (19,36).

GTD tanısı konan hastalara, takip programı ve sürekli izlemenin önemi hakkında açık ve doğru bilgi verilmesi esastır. Hastalar düzenli hCG takibi konusunda eğitilmelidir. Sıkı takip sayesinde olası nüks veya persistan hastalık zamanında tespit edilebilir ve uygun tedavi ile daha iyi klinik sonuçlar alınabilir (19,7).

Takip protokolleri ülkeden ülkeye farklılık gösterse de ilkeler aynıdır. Birleşik Krallık'ta serum ve idrar hCG seviyeleri, değerler negatif aralığa ulaşana kadar her 2 haftada bir ölçülür, ardından idrar hCG seviyeleri aylık olarak kontrol edilir. Rahim tahliyesinden sonraki 56 gün içinde negatif hCG değerlerine ulaşan hastalarda malign hastalık gelişme riski düşüktür ve tahliye tarihinden itibaren 6 ay boyunca aylık olarak izlenmeye devam edilir.

HCG izlemine takiben, önceki molar hastalığın yeniden aktive olmadığından emin olmak için her gebelikten 6 ve 10 hafta sonra serum veya idrar hCG konsantrasyonları ölçülmelidir (6). Doğum yapan her kadına, özellikle de yüksek riskli hasta-

lara, devam eden doğum sonrası kanama için geri dönmeleri konusunda danışmanlık verilmelidir. Gelecekteki doğum öncesi bakım erken obstetrik ultrasonu içermelidir (23).

Tablo 1. Birleşik Krallık Kemoterapi Sonrası GTN Hasta Takip Protokolü

	Düşük / Yüksek – Riskli astalarda Kemoterapi Sonrası hCG Düzeyi Takibi	
	İdrar Örneğinde	Kan Örneğinde
Birinci yıl		
Kemoterapi sonrası 1 – 6 hafta	Haftada bir	Haftada bir
2 – 6 ay	İki haftada bir	İki haftada bir
7 – 12 ay	İki haftada bir	-
İkinci yıl	Dört haftada bir	-
Üçüncü yıl	Sekiz haftada bir	-
Dördüncü yıl	Üç ayda bir	-
Beşinci yıl	Dört ayda bir	-
Beş yıldan sonra	Altı ayda bir	

KAYNAKLAR

1. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):531-9. [PubMed: 20728069]
2. Kohorn E. Practice bulletin No. 53--Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2004 Dec;104(6):1422; author reply 1422-3. [PubMed: 15572508]
3. Mittal S, Menon S. Interstitial pregnancy mimicking an invasive hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 May;220(5):501. [PubMed: 31079718]
4. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Sanii S, Motevalli D. Inter-observer variability in the histologic criteria of diagnosis of hydatidiform moles. *Malays J Pathol.* 2019 Apr;41(1):15-24. [PubMed: 31025633]
5. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res.* 2019;8 [PMC free article: PMC6464061] [PubMed: 31001418]
6. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):717-29. [PubMed: 20673583]
7. Bruce S, Sorosky J. StatPearls [Internet]. StatPearls Pub-

- lishing; Treasure Island (FL): Feb 25, 2024. Gestational Trophoblastic Disease. [PMC free article: PMC470267] [PubMed: 29261918]
8. Stockton L, Green E, Kaur B, De Winton E. Non-Gestational Choriocarcinoma with Widespread Metastases Presenting with Type 1 Respiratory Failure in a 39-Year-Old Female: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2018 Jan-Apr;11(1):151-158. [PMC free article: PMC5903105] [PubMed: 29681814]
 9. Almasi A, Almassinokiani F, Akbari P. Frequency of molar pregnancies in health care centers of tehran, iran. *J Reprod Infertil*. 2014 Jul;15(3):157-60. [PMC free article: PMC4138423] [PubMed: 25202674]
 10. Sebire NJ. Histopathological diagnosis of hydatidiform mole: contemporary features and clinical implications. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29(1):1-16. [PubMed: 20055560]
 11. Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):647-654. [PubMed: 30129126]
 12. Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin MC, Shih IeM. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2007 Nov;31(11):1726-32. [PubMed: 18059230]
 13. Zhang W, Liu B, Wu J, Sun B. Hemoptysis as primary manifestation in three women with choriocarcinoma with pulmonary metastasis: a case series. *J Med Case Rep*. 2017 Apr 16;11(1):110. [PMC free article: PMC5392385] [PubMed: 28411623]
 14. Ali TZ, Parwani AV. Benign and Malignant Neoplasms of the Testis and Paratesticular Tissue. *Surg Pathol Clin*. 2009 Mar;2(1):61-159. [PubMed: 26838100]
 15. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger LFAG, van Werkhoven E, Kaur B, Tidy JA, Sarwar N, Golfier F, Winter MC, Hancock BW, Seckl MJ., all the contributors to the ISSFD PSTT/ETT database. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol*. 2019 Feb;152(2):361-367. [PubMed: 30473257]
 16. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):208-214. [PubMed: 27789086]
 17. Luiza JW, Taylor SE, Gao FF, Edwards RP. Placental site trophoblastic tumor: Immunohistochemistry algorithm key to diagnosis and review of literature. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2014 Jan;7:13-5. [PMC free article: PMC3895280] [PubMed: 24624322]
 18. Kong Y, Tao G, Zong L, Yang J, Wan X, Wang W, Xiang Y. Diagnosis and Management of Mixed Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Study of 16 Cases and a Review of the Literature. *Front Oncol*. 2019;9:1262. [PMC free article: PMC6873612] [PubMed: 31803628]
 19. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85. [PubMed: 30306586]
 20. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med*. 2012 May-Jun;57(5-6):254-8. [PubMed: 22696822]
 21. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *J Reprod Med*. 2010 May-Jun;55(5-6):208-12. [PubMed: 20626176]
 22. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Nov 01;17(11):1396-1401. [PubMed: 31693988]
 23. Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pedata R. Management of molar pregnancy. *J Prenat Med*. 2009 Jan;3(1):15-7. [PMC free article: PMC3279094] [PubMed: 22439034]
 24. Bouchard-Fortier G, Ghorani E, Short D, Aguiar X, Harvey R, Unsworth N, Kaur B, Sarwar N, Seckl MJ. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? *Gynecol Oncol*. 2020 Sep;158(3):698-701. [PubMed: 32654764]
 25. Soper JT, Mutch DG, Schink JC., American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol*. 2004 Jun;93(3):575-85. [PubMed: 15196847]
 26. Wang KL, Yang YC, Wang TY, Cheng-Yen Lai J, Chen TC, Chang CL. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia according to the FIGO 2000 staging and scoring system: a 20 years' experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(2):204-8. [PubMed: 19031297]
 27. Weng Y, Liu Y, Benjoed C, Wu X, Tang S, Li X, Xie X, Lu W. Evaluation and simplification of risk factors in FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia: a 19-year retrospective analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2022 Mar 15;23(3):218-229. [PMC free article: PMC8913924] [PubMed: 35261217]
 28. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Sisodia R, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, McMillian NR, Scavone J. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Nov 01;17(11):1374-1391. [PubMed: 31693991]
 29. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan;204(1):11-8. [PubMed: 20739008]
 30. Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, Lawrie TA. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9(9):CD007289. [PMC free article: PMC6483742] [PubMed: 28892119]
 31. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, Spirtos NM, Chan JK, Tidy JA, Miller DS. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016

- Sep;128(3):535-542. [PMC free article: PMC4993663] [PubMed: 27500329]
32. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2343-2345. [PubMed: 29185430]
 33. Bouchard-Fortier G, Ghorani E, Short D, Aguiar X, Harvey R, Unsworth N, Kaur B, Sarwar N, Seckl MJ. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? *Gynecol Oncol*. 2020 Sep;158(3):698-701. [PubMed: 32654764]
 34. Sharami SRY, Saffarieh E. A review on management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Family Med Prim Care*. 2020 Mar;9(3):1287-1295. [PMC free article: PMC7266251] [PubMed: 32509606]
 35. Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Gassama O, Diallo M, Moreau JC. Diagnosis, Treatment and Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *Int J MCH AIDS*. 2016;5(2):112-118. [PMC free article: PMC5187643] [PubMed: 28058198]
 36. Albright BB, Myers ER, Moss HA, Ko EM, Sonalkar S, Havrilesky LJ. Surveillance for gestational trophoblastic neoplasia following molar pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov;225(5):513.e1-513.e19. [PMC free article: PMC9941751] [PubMed: 34058170]
 37. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 01;137(2):355-370. [PMC free article: PMC7813445] [PubMed: 33416290]

OVERİN GERM HÜCRELİ VE SEKS KORD-STROMAL TÜMÖRLERİ

Ahmet Emin ÖZTÜRK¹

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Over kanseri kadınlarda sık görülen kanser türlerindedir. Geçtiğimiz yıl içinde Amerika'da 19,680 yeni vaka ve 12,740 over kanserine bağlı ölüm görülmüştür (1). Dünya genelinde daha önceki senelerde ise bu sayılar yıllık 239,000 yeni vakaya karşılık 152,000 ölüm olarak tespit edilmiştir. Hastalığın tespit edildiği evre ne kadar erken ise sağ kalım da o derece iyileşmektedir (2).

Over kanserinin tüm benign ve malign tümörlerinin neredeyse tamamı üç hücre tipinden kaynaklanmaktadır, bunlar; epitelyal hücreler, stromal hücreler ve germ hücreleridir. Bu tümörlerin %90 kadarı epitelyal hücreler kaynaklı iken geri kalan %5-6 stromal hücrelerden, %2-3'ü ise germ hücrelerinden kaynaklanmaktadır (2). Üç farklı zeminde kaynaklanan kanserlerin farklı çeşitleri mevcuttur. Eski sınıflandırmada yüzey epitelinden oluşanlar; seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli ve translasyonel hücreli tümörler iken yeni sınıflandırmaya göre translasyonel karsinom çıkartılmış ve serömüsinöz ve Brenner tümörü eklenmiştir (3,4). Eski sınıflandırmaya göre seks kord-stromal tümörleri granüloza hücreli, tekoma, fibroma, sertoli hücreli, sertoli-leydig ve steroid

tümörler iken, yeni sınıflamada saf stromal tümörler alt başlığında fibroma, tekoma, sklerozan stromal, fibrosarkom; saf seks kord-stromal tümörler alt başlığında erişkin granüloza hücreli, juvenil granüloza hücreli, sertoli hücreli; mikst tümörler başlığı altında da Sertoli-Leydig hücreli tümörler olarak sınıflandırılmıştır (3,4). Eski sınıflandırmaya göre germ hücreli tümörler disgerminom, yolk sac, embriyonel karsinom, koryokarsinom ve teratom iken yeni sınıflamada koryokarsinom çıkartılmış ve immatür teratom, mikst germ hücreli tümör ve struma ovarii eklenmiştir (3,4).

Over tümörlerinin gelişiminde çeşitli faktörlerin ilişkisi mevcuttur. Başta BRCA 1/2 olmak üzere tespit edilmiş farklı penetranslarda genetik mutasyonlar özellikle overin yüzey epitelinden gelişen tümörleri ile yakından ilişkilidir (2). Bunun dışında over kanserinin hormonal durumlar ve adet döngüsü, menarş ve menapoz yaşı, parite ve infertilite, geçirilmiş jinekolojik operasyonlar, laktasyon, hormonal ilaçlar ve kontraseptifler, ilaç kullanımı, obezite, diyet, sigara, alkol ve fiziksel egzersiz ile ilişkisini ortaya koyan yayınlar mevcuttur (2). Bu bulgular genel olarak epitelyal hücrelerin etiyolojik faktörleri iken seks kord-stromal ve germ hücreli tümörlerin etiyolojisi hakkında

¹ Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, draeozturk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3365-5540

Tablo 4. Seks kord-stromal tümörlerde takip algoritması. Uyarlanmıştır (18).

Malign Seks Kord-Stromal Tümörler		
	İlk 2 yıl	2. yıl sonrası
• Fizik muayene	Erken evre düşük riskli hastalıklarda 6-12 ayda 1 Yüksek riskli hastalıklarda 4-6 ayda 1	Erken evre düşük riskli hastalıklarda 6-12 ayda 1 Yüksek riskli hastalıklarda 4-6 ayda 1
• Serum tümör markerleri	Erken evre düşük riskli hastalıklarda 6-12 ayda 1 Yüksek riskli hastalıklarda 4-6 ayda 1	Erken evre düşük riskli hastalıklarda 6-12 ayda 1 Yüksek riskli hastalıklarda 4-6 ayda 1
• Görüntüleme	Semptomu olan, biyolojik belirteçleri yüksek olan hastalar için veya fizik muayenede şüpheli bulgular varlığında yapılmalıdır.	Semptomu olan, biyolojik belirteçleri yüksek olan hastalar için veya fizik muayenede şüpheli bulgular varlığında yapılmalıdır.

prognostik belirteçler yine başta evre olmak üzere, diferansiyasyon ve heterolog komponent barındırması ile ilişkilidir (24).

Takipte önerilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Planlanan görüntülemeler bir kontraendikasyon bulunmadığı müddetçe kontrast madde verilerek yapılması önerilmektedir (18). Transvajinal ultrason düşük maliyet ve ulaşılabilirlik ve lokali iyi gösterebilmesi nedeniyle şüpheli adneksiyal kitleyi değerlendirmek için kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemidir. MRG, çözünürlük ve doku ayırıcı tanısındaki yardımı nedeniyle daha büyük lezyonları göstermek için kullanılabilir. BT, malign neoplazmlar için ameliyat öncesi evreleme ve debulking ameliyatından sonra yeniden evreleme için önerilen yöntem olmaya devam etmektedir (25). Malign seks kord-stromal tümörlerin takibinde rutin görüntüleme önerilmemektedir (18). Tanı anında serum tümör markerleri yüksek olan hastalarda ilk 2 yıl tümör marker takibinin 2-4 ayda 1 yapılması önerilmektedir, keza nüksler genellikle ilk 2 yıl içinde gerçekleşmektedir (15).

KAYNAKLAR

- Mph RLS, Dvm AJ. Cancer statistics , 2024. 2024;(October 2023):12-49. doi:10.3322/caac.21820
- Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer : a review Pathologic classification of OC. Published online 2017:9-32. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
- Chen VW, Ph D, Ruiz B, Ph D, Killeen JL, Cote TR. Pathology and Classification of Ovarian Tumors. doi:10.1002/cncr.11345
- Mehra P, Aditi S, Prasad KM, Bariar NK. Histomorphological Analysis of Ovarian Neoplasms According to the 2020 WHO Classification of Ovarian Tumors : A Distribution Pattern in a Tertiary Care Center. 2023;15(4):1-10. doi:10.7759/cureus.38273
- Koulouris CR, Penson RT. Ovarian Stromal and Germ Cell Tumors. *Semin Oncol.* 2009;36(2):126-136. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.12.004
- Stettner AR, Hartenbach EM, Schink JC, et al. Familial ovarian germ cell cancer: Report and review. *Am J Med Genet.* 1999;84(1):43-46. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19990507)84:1<43::AID-AJMG9>3.0.CO;2-2
- Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(20):2938-2943. doi:10.1200/JCO.2007.10.8738
- 2024, UpToDate, Inc. Grafik 55817 sürüm 13. 0. No Title. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-malignant-germ-cell-tumors-of-the-ovary?source=history_widget
- Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):396-400. doi:10.1016/j.ygyno.2006.08.032
- Schultz KAP, Harris AK, Schneider DT, et al. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. 2016;12(10). doi:10.1200/JOP.2016.016261
- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2021;155(S1):61-85. doi:10.1002/ijgo.13878
- Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): The MITO-9 study. *Annals of Oncology.* 2017;28(2):333-338. doi:10.1093/annonc/mdw563
- Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29:iv1-iv18. doi:10.1093/annonc/mdy001
- Jerzak KJ, MacKay HJ. Ovarian sex cord-stromal tu-

- mors: The challenge of rare gynecologic malignancies. *J Oncol Pract.* 2016;12(10):947-948. doi:10.1200/JOP.2016.016998
15. Salani R, Backes FJ, Fung Kee Fung M, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):466-478. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.008
 16. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Sex Cord Stromal Tumors. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2014;24(Supp 3):S42-S47. doi:10.1097/IGC.0000000000000249
 17. Sun D, Zhi ZF, Fan JT. Could fertility-sparing surgery be considered for stage I ovarian sex cord-stromal tumors? A comparison of the Fine-Gray model with Cox model. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.964181
 18. Liu J, Berchuck A, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2024;22(8):512-519. doi:10.6004/jnccn.2024.0052
 19. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: An update on clinical features, molecular changes, and management. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2021;31(2):161-168. doi:10.1136/ijgc-2020-002018
 20. D'Angelo E, Mozos A, Nakayama D, et al. Prognostic significance of FOXL2 mutation and mRNA expression in adult and juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Modern Pathology.* 2011;24(10):1360-1367. doi:10.1038/modpathol.2011.95
 21. Alexiadis M, Rowley SM, Chu S, et al. Mutational landscape of ovarian adult granulosa cell tumors from whole exome and targeted TERT promoter sequencing. *Molecular Cancer Research.* 2019;17(1):177-185. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-0359
 22. Wang WC, Lai YC. Molecular pathogenesis in granulosa cell tumor is not only due to somatic FOXL2 mutation. *J Ovarian Res.* 2014;7(1). doi:10.1186/s13048-014-0088-0
 23. Kalfa N, Ecochard A, Patte C, et al. Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in Juvenile Ovarian Granulosa Cell Tumors: A New Prognostic Factor? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1842-1847. doi:10.1210/jc.2005-2710
 24. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli - Leydig cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 1985;9(8):543-569. doi:10.1097/00000478-198508000-00001
 25. Taylor EC, Irshaid L, Mathur M. Multimodality Imaging Approach to Ovarian Neoplasms with Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2021;41(1):289-315. doi:10.1148/rg.2021200086

UTERİN SARKOM

Altay ALİYEV¹

GİRİŞ

Uterin sarkomları tüm uterus kanserlerinin yaklaşık %3-7'sini oluşturur ve histolojik tanıya göre sınıflandırılırlar [1]. Uterin sarkomlar arasında leiomyosarkomlar (LMS), endometrial stromal sarkomlar (ESS, eskiden düşük dereceli ESS), farklılaşmamış endometrial sarkomlar (FES) ve sarkomatöz aşırı büyümeye sahip adenosarkom (ASS) bulunur [1,2]. Eski literatüre göre karsinosarkomlar (malign Müllerian karma tümörler) uterus sarkomlarının bir parçası olsa da, şu anda patolojik olarak ayırt edilmesi gereken epitel doku kanserleri olarak görülmektedir [2]. ESS ve FES malignite potansiteli olan tümörlerdir [2]. Kaba olarak bazen lenfovasküler invazyon yapabilen polipoid kitle görüntüsü vardır [2]. Diğer türlerle karşılaştırıldığında prognozu daha iyidir [2]. ASSler ise çok nadir görülen tümörlerdir ve benign ve malign dokunun karışımından oluşurlar [1,2]. ASSler kötü prognoza sahip tümörlerdir [2]. LMSler genelde 10 santimetrenin üzerinde olurlar ve hücrel atipi belirtirler [1,2]. LMSlerin 3 tane alt türü vardır: spindle hücreli tümörler, epitelioid LMSler ve mixoid LMSler [2]. Epitelioid neoplazilerde benign ve malign ayrımı yapılması için tümörün invazyon yapıp yapmadığına bakılır, düz kas do-

kusundan gelişen tümörler stromadan geliştikleri için benign ve malign ayrımı yapmak zordur ve bu yüzden histolojik bazı kriterlere göre ayırım yapılır [1,2].

Genel olarak uterin sarkomların histolojik olarak diferensiyasyonları mitotik endeks, hücrel atipi, ve görülen tümörden ayrı olan koagülatif nekroz alanlarına göre yapılır [3,4]. Sayılan özelliklerin bulunması kötü diferensiyasyon belirtisidir [3,4]. LMSler evresinden bağımsız olarak prognozu kötü tümörlerdir, 1396 hastada yapılan bir çalışmada LMSlerin 5 yıllık sağkalım oranı 66% olarak bulunmuştur [5]. Evreye göre ayırdığımızda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla (1-4) 76%, 60%, 45%, 29% dir [5].

Uterin sarkomlarının çoğu genellikle primer histerektomi veya miyomektomiden sonra tesadüfen bulunur [1-7]. Varsayılan miyomlarda uterus sarkomlarının prevalansı yaklaşık %0,014-%0,45'tir [6,7].

Uterin sarkom oluşmasında rolü olduğu bilinen bir kaç tane risk faktörü vardır. Bunlar tamoksifen kullanımı öyküsü, pelvik radyasyon öyküsü, ve herediter olarak aktarılan durumlardır (örneğin: herediter leiomyomatöz ve renal hücreli karsinom sendromu) [8-10].

¹ Dr., Liv Bona Dea Hospital, Onkoloji Bölümü, draltayaliyev@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2024-7751

SONUÇ

Sarkomlar uterusun nadir tümörleridir ve her alt ti-pin yönetimi ve takip planlaması kapsamlı bir hasta odaklı multidisipliner ekip gerektirir. Bu bölüm, dünya genelinde çeşitli kurumlarda kullanılan potansiyel olarak yararlı takip rejimlerini ele almıştır. Literatürde uterus sarkomları hakkında klinisyenler için takip kılavuzları eksiktir. Bu ihtiyacın karşılanması ve boşluğun doldurulması için gelecekte prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 (Suppl 2):51–8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994 Jun;18(6):535-58. PMID: 8179071.
- Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, Dal Cin P, Mutter GL, Morton CC. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004 Jun;40(2):97-108. doi: 10.1002/gcc.20018. PMID: 15101043.
- Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):820-30. doi: 10.1002/cncr.23245. PMID: 18189292.
- Bojahr B, De Wilde RL, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:665–72. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3696-z>.
- Multinu F, Casarin J, Tortorella L, Huang Y, Weaver A, Angioni S, et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:179 e1–e179 e10. [https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1086.S0002-9378\(18\)32111-2\[pil\]](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1086.S0002-9378(18)32111-2[pil]).
- Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 1;20(11):2758-60. doi: 10.1200/JCO.2002.20.11.2758. PMID: 12039943.
- Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol*. 1996 Feb;19(1):59-64. doi: 10.1097/00000421-199602000-00013. PMID: 8554038.
- Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 13;98(6):3387-92. doi: 10.1073/pnas.051633798. Epub 2001 Feb 27. PMID: 11248088; PMCID: PMC30663.
- Yuan H, Li N, Wu L, Yao H. Prognosis and treatment of uterine sarcoma found incidentally after myomectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Nov;50(11):108652. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108652. Epub 2024 Sep 3. PMID: 39241509.
- Kho KA, Nezhad CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *JAMA*. 2014 Mar 5;311(9):905-6. doi: 10.1001/jama.2014.1093. PMID: 24504415.
- Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; **104**: 177–178
- Rothermundt C, Whelan J, Dileo P, Strauss SJ, Coleman J, Briggs TW, Haile SR, Seddon BM. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer*. 2014 May 13;110(10):2420-6. doi: 10.1038/bjc.2014.200. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24736584; PMCID: PMC4021531
- Gerrand CH, Billingham LJ, Woll PJ, Grimer RJ. Follow up after Primary Treatment of Soft Tissue Sarcoma: A Survey of Current Practice in the United Kingdom. *Sarcoma*. 2007;2007:34128. doi: 10.1155/2007/34128. PMID: 18270541; PMCID: PMC2225460.
- Puri A, Gulia A, Hawaldar R, Ranganathan P, Badwe RA. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 May;472(5):1568-75. doi: 10.1007/s11999-013-3385-9. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24249538; PMCID: PMC3971232.
- Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016 Nov 15;6:20. doi: 10.1186/s13569-016-0060-4. PMID: 27891213; PMCID: PMC5109663.
- Aggarwal A, Ferrari F, Zouridis A, Kehoe S, Pratap S, Gozini E, Soleymani Majd H. Survival Trends for Uterine Sarcomas from a Tertiary Center: The Oxford Experience. *Diseases*. 2024 Sep 2;12(9):200. doi: 10.3390/diseases12090200. PMID: 39329869; PMCID: PMC11431625.
- Ayhan A, Toptas T, Oz M, Vardar MA, Kayikcioglu F, Ozgul N, Gokcu M, Simsek T, Tunc M, Meydanli MM. Low-grade endometrial stromal sarcoma: A Turkish uterine sarcoma group study analyzing prognostic factors and disease outcomes. *Gynecol Oncol*. 2021 Mar;160(3):674-680. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.12.017. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33375988.

BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİNDE TAKİP

Elif SERTESEN ÇAMÖZ¹

GİRİŞ

Overin borderline tümörleri (OBT), stromal invazyon olmaksızın atipik epitelyal proliferasyon ile karakterize heterojen bir lezyon grubundan oluşmaktadır. Düşük malignite potansiyelli tümör ya da atipik proliferatif tümörler olarak da adlandırılan bu tümörler, invaziv özellik göstermemelerine rağmen intraperitoneal yayılım da gösterebilmektedirler (1). Primer over lezyonların %15'i OBT'lerden oluşmaktadır. OBT, birçok histolojik alt tipe sahip olabilirken en sık seröz ve müsinöz alt tip görülmektedir. Hastaların üçte biri 40 yaş altında tanı alırken, tanıda hastaların büyük kısmı evre 1 gibi erken evrelerde yer almaktadır (2).

OBT'ye sahip hastalar pelvik ya da abdominal ağrı, dispareni gibi şikayetlerle hastaneye başvurabileceği gibi başka bir endikasyonla yapılan pelvik görüntüleme de prezente olabilirler (3). Hastaların büyük kısmında Ca-125 yüksekliği görülmez (4). OBT tanısı alan hastalar genç hastalar olduğundan fertilitate isteğine göre cerrahi şekillendirilebilmekle birlikte önerilen cerrahi invaziv over karsinomlarına benzer olarak total histerektomi, biletaral salfingo-ooferektomi, peritonel yıkama, omentektomi ve görülebilen tüm lezyonların çıkarılmasını içermektedir (5).

Adjuvan kemoterapinin henüz güçlü kanıtı olmaması nedeniyle OBT'de adjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da hormonal tedavi önerisi bulunmamaktadır. Kılavuzlarca cerrahi sonrası bu hastaların takibi önerilmektedir (5).

Hastalık prognozunda etkili en önemli faktör invaziv over karsinomlarında olduğu gibi FİGO evresi olup SEER database verilerine göre evre 1'de 5 yıllık sağ kalım %99, evre 2'de %98, evre 3'te %96 ve evre 4'te %77'dir. Uzun dönem takiplerde nüks görülebilmekte olup nüksler sıklıkla düşük dereceli seröz over karsinomları şeklinde prezente olmaktadır (6).

TAKİP ÖNERİLERİ

OBT tanısı almış hastaların cerrahi sonrası nasıl takip edilmesi gerektiğine dair spesifik bir kılavuz mevcut olmamasına rağmen takip önerileri over kanseri takip önerilerinden eksplere edilerek oluşturulmuştur.

NCCN kılavuzu versiyon 3.2024'e göre OBT tanısı almış olan hastaların takibinde 5 yıla kadar hastanın kliniğine göre 3-12 ayda bir takip önerilmektedir. Bu takipler temel olarak fizik muayeneyi içermektedir. Ca-125 gibi tümör belirteçleri tanıda

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sertesen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1991-6620

Takip Algoritması

	1.yıl	2-5.yıl	>5 yıl
Fizik Muayene	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Yıllık
Tümör Belirteçleri (Ca-125, CEA, Ca-19-9)	Tanıda yüksekse opsiyonel	Tanıda yüksekse opsiyonel	
Abdominopelvik Ultrasonografi (Fertilite Koruyucu Cerrahi Yapıldıysa)	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Yıllık

KAYNAKLAR

- Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T, et al. Controversies in borderline ovarian tumors. *Journal of Gynecological Oncology*. 2015; 26:343–349. doi: 10.3802/jgo.2015.26.4.343.
- Della Corte L, Mercorio A, Serafino P, et al. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Frontiers in Surgery*. Frontiers Media S.A.; 2022. doi: 10.3389/fsurg.2022.973034
- Abascal-Saiz A, Sotillo-Mallo L, De Santiago J, et al. Management of borderline ovarian tumours: A comprehensive review of the literature. *Ecancermedicalscience*. 2014;8. doi: 10.3332/ecancer.2014.403.
- Nakashima N, Nagasaka T, Oiwa N, et al. Ovarian Epithelial Tumors of Borderline Malignancy in Japan. *Gynecologic Oncology*. 1990; 38:90-98.
- du Bois A, Trillsch F, Mahner S, et al. Management of borderline ovarian tumors. *Annals of Oncology*. 2016;27: i20–i22. doi: 10.1093/annonc/mdw090.
- Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecologic Oncology*. 2002; 86:34–37. doi: 10.1006/gyno.2002.6711.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2024. [Online] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf [Accessed: 06th December 2024].
- Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2024. p. 248–266. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.015
- Uzan C, Kane A, Rey A, et al. How to follow up advanced-stage borderline tumours? Mode of diagnosis of recurrence in a large series stage II-III serous borderline tumours of the ovary. *Annals of Oncology*. 2011; 22:631–635. doi: 10.1093/annonc/mdq414.
- Fischerova D, Zikan M, Dundr P, et al. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *Oncologist*. 2012; 17:1515–1533. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0139.
- Bouchardy C, Fernandez S, Merglen A, et al. Increased risk of second cancer among patients with ovarian borderline tumors. *Gynecologic Oncology*. 2008; 109:210–214. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.032.
- Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, et al. Long-term Follow-up of Borderline Ovarian Tumors Clinical Outcome and Prognostic Factors. *Anticancer Research*. 2014; 34: 6725–6730.

GLİOMA, ASTROSİTOMA VE OLİGODENDROGLİOMA

Alperen Akansel ÇAĞLAR¹

GİRİŞ

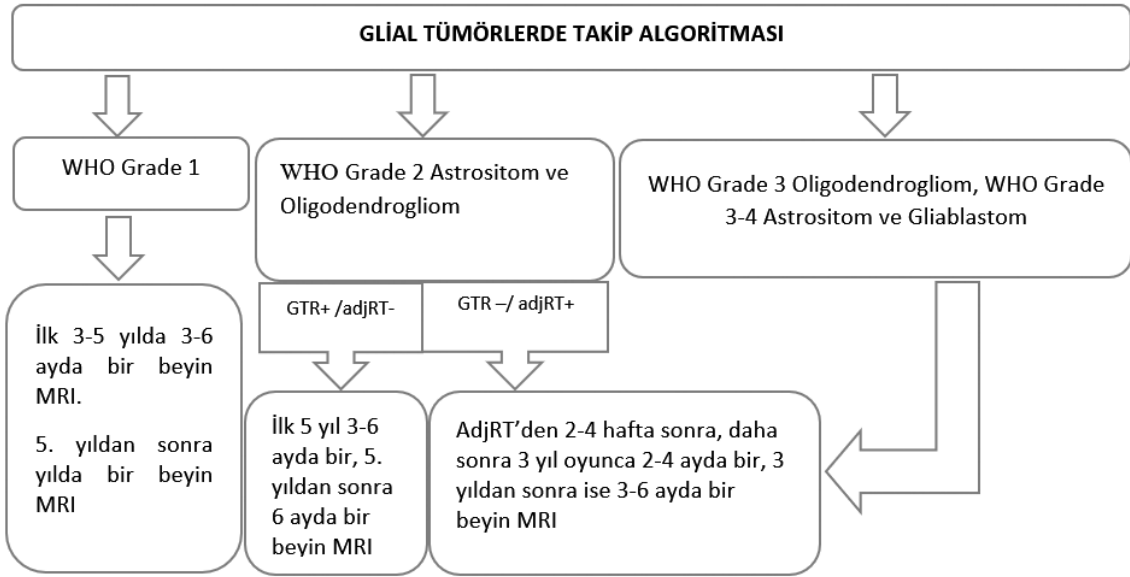
Gliomlar en sık görülen primer santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir. Gliomların yıllık insidansı her 100.000 kişide 6-7 vaka olarak bildirilmiştir (1). Dünya sağlık örgütünün 2022 yılı global kanser verilerine göre; 321.476 SSS tümörü tanısı koyulmuş ve 248.305 kansere bağlı ölüm bildirilmiştir (2). Bu verilere göre santral sinir sistemi tümörleri 19. en sık görülen kanser bölgesi olmasına rağmen; mortalite sıralamasında 12. sırada yer almaktadır.

SSS tümörleri vakalarının büyük çoğunluğu sporadik olarak görülmektedir (3). SSS tümörlerine sebep olan çevresel bir faktör tanımlanmamıştır. Fakat tüberosklerozis, norofibromatozis tip-1, Li-Fraumeni sendromu ve herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromu (Lynch sendromu) gibi hastalıklarda SSS tümörlerinin görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (4).

SSS tümörü bulunan hastalarda şikayetler; tümörün boyutuna, yerleşim yerine ve büyüme hızına bağlı olarak farklılık göstermektedir. En sık görülen şikayetler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, denge kaybı, nöbet, nörolojik defisitler, bilinç bozukluğu, görme kusurları, konuşma bozukluğu ve his kusurları bulunmaktadır (5).

SSS tümörlerinin tanısında ve takibinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) altın standarttır. Aynı zamanda ameliyat öncesi karar vermede önemli anatomik bilgiler sunar. Dokularda hidrojen moleküllerinin difüzyon ölçümünü esas alan difüzyon MR, çekim öncesi uygulanan kontrast maddenin dokulara geçişini ve dokuların kanlanması dinamik olarak değerlendiren perfüzyon MR ve çeşitli metabolitlerin farklı dokularda farklı frekans salınımları prensibine dayanarak lezyonların biyokimyasal yapısı ve karakteri hakkında daha detaylı bilgi sunan MR-spektroskopi gibi özel MR teknikleriyle, anatomik özelliklerin yanında daha detaylı fonksiyonel bilgiler de elde edilebilir (6). Alanında uzman kişilerce çekilen ve değerlendirilen beyin MR görüntülemesinde ki bazı bulgular, glial tümörlerin derecesi ve moleküler özellikleri hakkında bilgi verebilir (7). Kontrast madde ile güçlendirilmiş beyin MRI, tedavi değerlendirmesi ve takip aşamasında da en değerli yöntem olmaya devam etmektedir. Fakat MR; harekete duyarlıdır, uzun çekim süresi gerektirir, klostrofobi olan hastalarda sorun olabilir, metalik nesnel artefakta neden olur ve implante edilebilir cihazlar MRG için güvenli değildir. Bu gibi MR'ın çekilemediği durumlarda kontrastlı veya kontrastsız beyin

¹ Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, alperenakansel44@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8541-3418



AdjRT: Adjuvan Radyoterapi, GTR+: Gros Total Rezeksiyon Yapılan, GTR -: Gros Total Rezeksiyon Yapılmayan WHO: Dünya Sağlık Örgütü,

sonra 3 yıl boyunca 2-4 ayda bir, 3 yıldan sonra ise 3-6 ayda bir beyin MRI ile yapılmalıdır.

Gliyal tümörlerin takibinde dikkat edilecek diğer bir hususta, RT tedavisi alan hastalarda tedaviden 6-24 ay sonra görülen radyasyona bağlı doku nekrozudur. Radyasyon nekrozu, hastalarda nörolojik semptomlara sebep olabileceğinden hastalık nüksü veya progresyonu ile karışabilmektedir (17). Gerçek hastalık nüksü veya progresyonu ile ayırımında MR spektroskopisi, perfüzyon MR veya amino asit PET CT kullanılabilir.

SONUÇ

Gliyal tümörler; histolojik ve moleküler prognostik özellikler ile birbirinden ayrılan oldukça heterojen alt gruplardan oluşur. Bu sebeple tedavide olduğu gibi takipte de hasta ve hastalık özelliklerine göre bireyselleştirilmiş takip programları oluşturmak esastır. Tedavi edilen hastaların takibinde hastalık progresyonunun ya da nüksünün erken tanısı, cerrahi rezeksiyon ve RT tedavileri açısından son derece önemlidir. Gliyal tümörlerin nadir görülmesi ve davranışsal farklılıklar gösteren birçok tümör alt gruplarının bulunması sebebiyle, takip sıklı-

ğının ve yöntemlerinin araştırıldığı, yüksek kanıt düzeyine sahip veriler sınırlıdır. Bugün itibarıyla beyin MRI ve nörolojik fizik muayene ile yakın ve uzun süreli takip uygun bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. doi: 10.1093/neuonc/noz150. PMID: 31675094; PMCID: PMC6823730.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
- Elizabeth B Claus, Vincent L Cannataro, Stephen G Gaffney, Jeffrey P Townsend, Glioma oluşumunun çevresel ve cinsiyete özgü moleküler imzaları, *Nöro-Onkoloji*, Cilt 24, Sayı 1, Ocak 2022, Sayfalar 29-36,
- Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2022

- May;19(5):357-358. doi: 10.1038/s41571-022-00623-3. PMID: 33293629; PMCID: PMC7904519.
5. IJzerman-Korevaar, Margriet, et al. "Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review." *Journal of neuro-oncology* 140 (2018): 485-496.
 6. Oyar, Orhan. "Magnetik rezonans görüntüleme MRG nin klinik uygulamaları ve endikasyonları." *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 5.2 (2008): 31-40.
 7. Godoy LFS, Paes VR, Ayres AS, Bandeira GA, Moreno RA, Hirata FCC, Silva FAB, Nascimento F, Campos Neto GC, Gentil AF, Lucato LT, Amaro Junior E, Young RJ, Malheiros SMF. Advances in diffuse glial tumors diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Dec;81(12):1134-1145. doi: 10.1055/s-0043-1777729. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157879; PMCID: PMC10756793.
 8. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougère C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):540-557. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519867; PMCID: PMC6351513.
 9. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022 Jan 1;128(1):47-58. doi: 10.1002/cncr.33918. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633681.
 10. Bette S, Gempt J, Huber T, Boeckh-Behrens T, Ringel F, Meyer B, Zimmer C, Kirschke JS. Patterns and Time Dependence of Unspecific Enhancement in Postoperative Magnetic Resonance Imaging After Glioblastoma Resection. *World Neurosurg*. 2016 Jun;90:440-447. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.031. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27001238.
 11. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014 Nov;121(5):1115-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS132449. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25192475.
 12. Radbruch A, Fladt J, Kickingereder P, Wiestler B, Nowosielski M, Bäumer P, Schlemmer HP, Wick A, Heiland S, Wick W, Bendszus M. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol*. 2015 Jan;17(1):151-9. doi: 10.1093/neuonc/nou129. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25038253; PMCID: PMC4483046.
 13. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018 Dec 2;2018:6828396. doi: 10.1155/2018/6828396. PMID: 30627060; PMCID: PMC6305027.
 14. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):872-8; discussion 878-9. doi: 10.1097/00006123-199605000-00002. PMID: 8727811.
 15. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, Ryu S, Werner-Wasik M, Bahary JB, Liu J, Chakravarti A, Mehta M. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 1;91(3):497-504. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.012. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25680596; PMCID: PMC4329190.
 16. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, Shaw E, Brown P, Stupp R, Galanis E, Lacombe D, van den Bent MJ. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol*. 2013 Nov;15(11):1568-79. doi: 10.1093/neuonc/not117. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24049111; PMCID: PMC3813419.
 17. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol*. 2017 Sep;134(3):495-504. doi: 10.1007/s11060-017-2375-2. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28382534; PMCID: PMC7893814.

MENİNGİOMA-MEDULLOBLASTOMA-EPENDİMOMA

Aslı GEÇGEL¹

GİRİŞ

Meningioma, ependimoma ve medulloblastoma, merkezi sinir sistemi tümörleri arasında önemli yer tutan üç farklı tümör grubudur. Bu tümörler, patolojik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve hastaların prognozları açısından belirgin farklılıklar göstermektedir. Meningioma, erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörü olup genellikle benign karakterdedir ve düşük dereceli tümörler olarak sınıflandırılır. Medulloblastom embriyonel tümörler grubunda, epanimoma ise ependimal tümörler grubunda sınıflandırılır [1]. Meningioma genellikle indolen seyirli olup uzun dönem sağkalım oranları yüksekken, ependimoma ve medulloblastoma daha agresif seyir gösterebilir ve pediatrik popülasyonda sık karşılaşılan tümör tipleri arasında yer alır [2].

Tedavi sonrası sürveyans, bu hastalarda tümör nüksünün erken tanısı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve geç komplikasyonların tespit edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Her ne kadar cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi modaliteleri bu tümörlerin kontrolünde etkin rol oynasa da, tedavi sonrası takip süreci, hastaların uzun dönem sağkalım ve yaşam kalitesinin korunmasında belirleyici bir faktördür [3].

Bu tümörlerde sürveyans, tedaviye bağlı komplikasyonları önlemek, tümör rekürrensini erken dönemde saptamak ve hastaların yaşam kalitesini korumak açısından kritik bir öneme sahiptir. Sürveyans stratejileri, tümörün histopatolojik alt tipi, nüks riski, tedavi yanıtı ve hastanın klinik durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Meningioma hastalarında çoğunlukla düşük dereceli tümörler izlendiği için takip sıklığı ve yöntemi daha konservatif olabilirken, ependimoma ve medulloblastoma hastalarında yüksek nüks riski nedeniyle daha sıkı ve uzun süreli bir takip programı gerekmektedir [4-6]. Ayrıca, tümörlerin histopatolojik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası yapılan görüntüleme sonuçları, hastanın klinik durumu ve yaş grubu gibi faktörler de sürveyans protokolünün belirlenmesinde önemli rol oynar.

Bu bölümde, meningioma, ependimoma ve medulloblastoma hastalarında taşı sürveyansın önemi, klinik rehberler ve güncel literatüre dayalı önerilen takip stratejileri ele alınacaktır. Bu süreçte, optimal görüntüleme yöntemleri, takip süreleri ve klinik parametreler üzerinde durularak her bir tümör grubu için kişiselleştirilmiş sürveyans protokollerine dair kapsamlı bir inceleme yapılacaktır. Tablo 1'de, meningioma, medulloblastoma ve

¹ Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.asltrgt@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6942-9858

hastaların izlenmesinde önemli bir yardımcı araç olabilir. Ependimomalar için spesifik biyomarkerler üzerine yapılan araştırmalar, bu tümörlerin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle, OCT4, SOX2, Nestin ve GFAP gibi biyomarkerler, ependimoma hücrelerinin kök hücre benzeri özelliklerini ve tümörün progresyonunu izlemek için kullanılabilir [67]. Ayrıca, tümörlerin genetik ve moleküler profilini belirlemek, tedavi sırasında izleme süreçlerinin daha hassas olmasına yardımcı olabilir. Bu biyomarkerlerin yüksek düzeyde ekspresyonu, tümör nüksü riskini veya tedaviye yanıtı etkileyebilir, bu nedenle biyomarkerler, klinik izlemede kullanılmak üzere potansiyel olarak değerlendirilmektedir. Moleküler profillemeye ayrıca, tedavi sırasında tümörlerin genetik değişimlerini izleyerek, nüks riskini daha erken tespit edebilir. Genetik profillemeye ve biyomarker analizleri, hastaların izleme süreçlerini ve takip sıklıklarını optimize edebilir, nükslerin erken tespitini sağlayabilir ve tedaviye yanıtı artırabilir. Gelecekte, genetik ve moleküler izleme, ependimoma tedavisinde standart bir uygulama haline gelebilir ve tedavi sürecinde daha fazla klinik fayda sağlayabilir.

SONUÇ

Ependimoma, medulloblastoma ve meningioma, MSS tümörleri arasında farklı biyolojik özelliklere sahip, tedavi sonrası izleme gerektiren önemli hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavi süreci, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi multimodal yaklaşımlar gerektirdiğinden, tedavi sonrası optimizasyon ve uzun dönem sağkalımın sağlanması adına etkili sürveyans büyük bir önem taşımaktadır.

Üç tümör türü için de tedavi sonrası izlemede kullanılan başlıca yöntemler arasında MRG, nörolojik muayene, serebrospinal sıvı patolojisi ve gerektiğinde genetik testler yer almaktadır. Ayrıca, tedaviye bağlı uzun dönem yan etkilerin yönetilmesi, nörolojik, kardiyovasküler ve endokrin takibin yapılması da izleme sürecinin önemli bir parçasıdır.

Sonuç olarak, bu tümörlerin tedavi sonrası izlenmesi, hastaların sağkalım oranlarını artırma, nüksleri erken tespit etme ve yaşam kalitesini iyileştirme açısından kritik bir role sahiptir. Her bir hastanın izleme protokolü, bireysel risk faktörleri ve hastalığın özelliklerine göre özelleştirilmelidir. Gelişen teknolojiler ve multidisipliner yaklaşım ile bu izleme süreçleri daha verimli hale getirilerek, hastaların uzun dönem takibi optimize edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary*. Neuro-oncology, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
2. Nabors, B., et al., *NCCN CNS tumor guidelines update for 2023*. 2023, Oxford University Press US. p. 2114-2116.
3. Figuracion, K.C.F., et al., *Surveillance of long-term complications after treatment of adult brain tumor survivors—review and evidence-based recommendations*. Neuro-Oncology Practice, 2022. **9**(6): p. 475-486.
4. Goldbrunner, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(9): p. e383-e391.
5. Ang, C., et al., *Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults*. Pediatric blood & cancer, 2008. **51**(5): p. 603-607.
6. Savor, R., et al., *Long-term outcomes of spinal ependymomas: an institutional experience of more than 60 cases*. Journal of Neuro-Oncology, 2021. **151**: p. 241-247.
7. Marosi, C., et al., *Meningioma*. Critical reviews in oncology/hematology, 2008. **67**(2): p. 153-171.
8. Uduma, U., J. Emejulu, and M. Motah, *Intracranial meningiomas in the present era of modern neuroimaging: diagnostic and management options, with radiological illustrations*. Orient Journal of Medicine, 2013. **25**(3-4): p. 67-74.
9. McNamara, C., et al., *2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist*. Neuroradiology, 2022. **64**(10): p. 1919-1950.
10. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019*. Neuro-oncology, 2022. **24**(Supplement_5): p. v1-v95.
11. Perry, A., et al., *“Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. **85**(9): p. 2046-2056.
12. Pasquier, D., et al., *Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2008. **71**(5): p. 1388-1393.
13. Yang, S.-Y., et al., *Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. **79**(5): p. 574-580.

14. Marciscano, A.E., et al., *Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes*. Journal of neurosurgery, 2016. **124**(1): p. 106-114.
15. Oya, S., et al., *Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas*. Journal of neurosurgery, 2012. **117**(1): p. 121-128.
16. Recker, M.J., et al., *Incidence trends and survival analysis of atypical meningiomas: a population-based study from 2004 to 2018*. Journal of Neuro-Oncology, 2022. **160**(1): p. 13-22.
17. Maier, A.D., et al., *Clinical and histopathological predictors of outcome in malignant meningioma*. Neurosurgical Review, 2020. **43**: p. 643-653.
18. Postalci, L., et al., *Spinal meningiomas: recurrence in ventrally located individuals on long-term follow-up; a review of 46 operated cases*. Turkish neurosurgery, 2011. **21**(4).
19. Bos, D., et al., *Prevalence, clinical management, and natural course of incidental findings on brain MR images: the population-based Rotterdam Scan Study*. Radiology, 2016. **281**(2): p. 507-515.
20. Nakamura, M., et al., *The natural history of incidental meningiomas*. Neurosurgery, 2003. **53**(1): p. 62-71.
21. Olivero, W.C., J.R. Lister, and P.W. Elwood, *The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients*. Journal of neurosurgery, 1995. **83**(2): p. 222-224.
22. Rahatli, F.K., et al., *Can unenhanced brain magnetic resonance imaging be used in routine follow up of meningiomas to avoid gadolinium deposition in brain?* Clinical imaging, 2019. **53**: p. 155-161.
23. Nakamura, M., et al., *Long-term surgical outcomes of spinal meningiomas*. Spine, 2012. **37**(10): p. E617-E623.
24. Garzon-Muvdi, T., et al., *Atypical and anaplastic meningioma: outcomes in a population based study*. Journal of neuro-oncology, 2017. **133**: p. 321-330.
25. Champeaux, C. and L. Dunn, *World Health Organization grade II meningioma: a 10-year retrospective study for recurrence and prognostic factor assessment*. World Neurosurgery, 2016. **89**: p. 180-186.
26. de Almeida, A.N., et al., *Clinical outcome, tumor recurrence, and causes of death: a long-term follow-up of surgically treated meningiomas*. World neurosurgery, 2017. **102**: p. 139-143.
27. Roth, P., et al., *Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2021. **32**(2): p. 171-182.
28. Islim, A.I., et al., *Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes*. Journal of neuro-oncology, 2019. **142**: p. 211-221.
29. Islim, A.I., et al., *A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas*. Neuro-oncology, 2020. **22**(2): p. 278-289.
30. Goldbrunner, R., et al., *EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas*. Neuro-oncology, 2021. **23**(11): p. 1821-1834.
31. Yano, S. and J.-i. Kuratsu, *Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience*. Journal of neurosurgery, 2006. **105**(4): p. 538-543.
32. Sofela, A.A., et al., *Biomarkers for differentiating grade II meningiomas from grade I: A systematic review*. British Journal of Neurosurgery, 2021. **35**(6): p. 696-702.
33. Galani, V., et al., *Genetic and epigenetic alterations in meningiomas*. Clinical neurology and neurosurgery, 2017. **158**: p. 119-125.
34. Cordova, C. and S.C. Kurz, *Advances in molecular classification and therapeutic opportunities in meningiomas*. Current Oncology Reports, 2020. **22**: p. 1-10.
35. Pekic, S., D. Miljic, and V. Popovic, *Hypopituitarism following cranial radiotherapy*. 2018.
36. van Nieuwenhuizen, D., et al., *Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients*. Journal of neuro-oncology, 2007. **84**: p. 271-278.
37. Timmer, M., et al., *Long-term outcome and health-related quality of life of elderly patients after meningioma surgery*. World neurosurgery, 2019. **125**: p. e697-e710.
38. Wong, J.M., et al., *Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery*. Neurosurgical focus, 2012. **33**(5): p. E16.
39. Franceschi, E., et al., *Adult medulloblastoma: updates on current management and future perspectives*. Cancers, 2022. **14**(15): p. 3708.
40. Korshunov, A., et al., *Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(18): p. 3054-3060.
41. Abacioglu, U., et al., *Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2002. **54**(3): p. 855-860.
42. Chan, A.W., et al., *Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse*. Neurosurgery, 2000. **47**(3): p. 623-632.
43. Padovani, L., et al., *Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2007. **68**(2): p. 433-440.
44. Horbinski, C., et al., *NCCN guidelines* insights: central nervous system cancers, version 2.2022: featured updates to the NCCN guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2023. **21**(1): p. 12-20.
45. Franceschi, E., et al., *EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma*. The Lancet Oncology, 2019. **20**(12): p. e715-e728.
46. Escudero, L., et al., *Circulating tumour DNA from the cerebrospinal fluid allows the characterisation and monitoring of medulloblastoma*. Nature communications, 2020. **11**(1): p. 5376.
47. Verheul, C., A. Kleijn, and M.L. Lamfers, *Cerebrospinal fluid biomarkers of malignancies located in the central nervous system*. Handbook of clinical neurology, 2018. **146**: p. 139-169.
48. Seidel, C., et al., *Radiotherapy in medulloblastoma—evolution of treatment, current concepts and future perspectives*. Cancers, 2021. **13**(23): p. 5945.

49. De, B., et al., *Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy*. Journal of neuro-oncology, 2018. **136**: p. 95-104.
50. Duffner, P.K., *Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors*. The neurologist, 2004. **10**(6): p. 293-310.
51. Kocakaya, S., C.P. Beier, and D. Beier, *Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma—a literature-based meta-analysis*. Neuro-oncology, 2015. **18**(3): p. 408-416.
52. Brandes, A.A., et al., *Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults*. Cancer, 2007. **110**(9): p. 2035-2041.
53. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018*. Neuro-oncology, 2021. **23**(Supplement_3): p. iii1-iii105.
54. Rudà, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors*. Neuro-oncology, 2018. **20**(4): p. 445-456.
55. Kawabata, Y., et al., *Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma*. Journal of neurosurgery, 2005. **103**(1): p. 31-37.
56. Rodríguez, D., et al., *Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973–2005)*. Journal of Surgical Research, 2009. **156**(2): p. 340-351.
57. Brandes, A.A., et al., *A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia*. Cancer, 2005. **104**(1): p. 143-148.
58. Gornet, M., et al., *Chemotherapy for advanced CNS ependymoma*. Journal of neuro-oncology, 1999. **45**: p. 61-67.
59. Wienecke, R., et al., *Reduced TSC2 RNA and protein in sporadic astrocytomas and ependymomas*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1997. **42**(2): p. 230-235.
60. Marinoff, A.E., et al., *Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival*. Journal of neuro-oncology, 2017. **135**: p. 201-211.
61. Smith, A., et al., *EPEN-54. ACNS0831, phase III randomized trial of post-radiation chemotherapy in patients with newly diagnosed ependymoma ages 1 to 21 years*. Neuro-oncology, 2020. **22**(Supplement_3): p. iii318-iii319.
62. Merchant, T.E. and M. Fouladi, *Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy*. Journal of neuro-oncology, 2005. **75**: p. 287-299.
63. Armstrong, T.S., E. Vera-Bolanos, and M.R. Gilbert, *Clinical course of adult patients with ependymoma: results of the Adult Ependymoma Outcomes Project*. Cancer, 2011. **117**(22): p. 5133-5141.
64. Plotkin, S.R., et al., *Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients*. Journal of Neurosurgery: Spine, 2011. **14**(4): p. 543-547.
65. Au, K.-S., et al., *Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside*. Journal of child neurology, 2004. **19**(9): p. 699-709.
66. Larrew, T., et al., *Molecular classification and therapeutic targets in ependymoma*. Cancers, 2021. **13**(24): p. 6218.
67. Han, Y.-P., H.-W. Lin, and H. Li, *Cancer Stem Cells in Tumours of the Central Nervous System in Children: A Comprehensive Review*. Cancers, 2023. **15**(12): p. 3154.

MELANOM DIŞI CİLT KANSERLERİ

Mert ERCİYEŞTEPE¹

GİRİŞ

Melanom dışı cilt kanserlerinin sıklığı aslında tahmin edilenden çok daha fazla olup meme, akciğer ve kolon kanseri gibi malignitelerden yüksektir. Bu başlık altında bazal hücreli karsinom (BCC), skuamoz hücreli karsinom (SCC), ve Merkel hücreli karsinom (MCC) yer almaktadır. En önemli risk faktörü ultraviyole ışın maruziyetidir. İleri yaş da bir diğer önemli risk faktörüdür. Birçok morbidite ve finansal sorunlar olabileceği için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Tümörün yerine ve invazyon derinliğine göre uygun şekilde alınan biyopsiler ile kesin tanı konur. Cerrahi eksizyon, Mohs mikrografik cerrahi, kuretaj veya elektrodessikasyon, kriyocerrahi, fotodinamik ve lazer cerrahisi yapılabilir. İmikumod, 5-florourasil gibi topikal tedaviler veya intralezyonel 5-FU, metotreksat veya interferon uygulanabilir. Sistemik kemoterapi, immunoterapi ve radyoterapi de diğer tedavi seçenekleridir. Cerrahi yöntemler kullanılırken esas amaç optimal cerrahi sınır kontrolü ve sağlam dokunun korunmasıdır. Tümör cerrahi olarak çıkarılmıyor veya hasta komorbiditelerden dolayı opere edilemiyorsa radyoterapi uygulanabilir. Ayrıca pozitif cerrahi sınır, perinöral invazyon veya lokal bölgesel nodal metastaz gibi yüksek risk

faktörleri varsa adjuvan tedavi olarak da uygulanır. Topikal tedaviler ise genellikle süperfisiyal veya premalign lezyonlarda tercih edilir. Topikal tedaviler sonrasında eritem, ödem, ağrı ülserasyon ve kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

BCC, epidermisteki non-keratinize bazal hücre tabakasındaki hücrelerden kaynaklanan malignite olarak tanımlanır. Sayıca tüm malignitelerin en az yarısı BCC'dir. İnsidansı artmakla birlikte yaşlı hastalarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle daha açık tenli insanlarda ve güneşe maruziyetin en fazla olduğu lokalizasyonlarda görülür. Çok nadiren metastaz yapabilir. En sık lenf nodu, sonra sırasıyla akciğer ve kemik metastazı görülebilir. Çevresel etkenler dışında radyoterapi öyküsü, genetik mutasyonlar ve immunsupresyon da önemli risk faktörleridir. Genellikle yaş ilerleyen tek bir lezyon olarak görülmektedir. Hastalar sıklıkla uzun süre iyileşmeyen aralıklarla ülserasyon ve kanamaya neden olan cilt lezyonu ile başvurur. Lezyon çoğunlukla yüz ve kulaklardadır. Klinikopatolojik özelliklere göre üç alt tipe ayrılır: nodüler, yüzeysel ve infiltratif. En yaygın alt tip nodüler BCC'dir. Bazen melanom ile karı-

¹ Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, merterciyestepe@gmail.com, ORCID iD : 0000-0002-7590-6101

KAYNAKLAR

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171–2179.
2. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315–328.
3. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976–990.
4. Dessinioti C, Plaka M, Soura E, Mortaki D, Papaxoinis G, Gogas H, Stratigos AJ. A Practical Guide for the Follow-Up of Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During Treatment with Hedgehog Pathway Inhibitors. *Oncologist*. 2019 Aug;24(8):e755-e764.
5. Box NF, Duffy DL, Irving RE, et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001;116(2):224–229.
6. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2000;42(1 Pt 2):S4.
7. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, et al. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):217–225.
8. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary non-melanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(5 Pt 1): 720–726.

MELANOMA

Alper COŞKUN¹

GİRİŞ

Melanoma, cilt kanserleri içinde önemli bir yere sahiptir. Tüm cilt kanserleri içinde prevalansı %4 iken; cilt kanserleri ilişkili ölümlerin %80'inin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.¹ Melanom dışı cilt tümörlerine göre kötü prognozlu olması nedeniyle onkoloji pratiğindeki tanı, tedavi ve takip süreçleri ile ilgili klinik önemi daha yüksektir.

Melanoma, melanositlerin malign transformasyonu sonucu oluşmaktadır. Melanositler, melanin pigmenti üretimi ve salınımı ile hücreleri ultraviyole (UV) maruziyetine karşı korumaktadır. Melanositler deri dışında; mukozal membranlarda, gözün uveal kanalında veya leptomeninklerde kutanöz olmayan melanomlara yol açabilmektedir.²

Melanoma, kutanöz melanom, mukozal melanom ve uveal melanom olmak üzere üç ayrı gruptan oluşmaktadır. Bu üç ayrı melanom tipinin tanı, tedavi ve takip süreçleri farklı olduğu için her biri farklı başlıklar altında değerlendirilecektir.

Bu bölümde, kutanöz melanom, mukozal melanom ve uveal melanom hastalarında, güncel kılavuzlar ve literatür eşliğinde takip stratejileri ele alınacaktır. Başlıca öykü ve fizik muayeneyi içeren

linik değerlendirme, nüks ve metastaz risk durumlarına göre optimal görüntüleme yöntemleri ve takip süreleriyle ilgili sürveyans protokollerine yönelik kapsamlı bir inceleme yapılacaktır. Her başlık altında ilgili melanom tipine yönelik erken, orta ve geç dönem izlem önerileri tablo içinde özetlenmiştir.

KUTANÖZ MELANOMA

Kutanöz melanom en sık görülen melanom tipidir. Özellikle Avrupada (beyaz ırk) yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.^{3,4} Kutanöz melanom, melanom dışı cilt kanserleri hariç tutulduğunda tüm kanserlerin %1.7'sini oluşturmaktadır.⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hem erkek hem kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir.⁶ Dünyada kişi başına en yüksek melanom insidansının (> 9 vaka/100.000 kişi) görüldüğü ülke olan Avusturalyada, 1980'lerden beri prevalansı giderek artmaktadır. Bu artış daha çok lokalize hastalık teşhislerinin artması ile ilişkilidir.⁷ Hemen hemen tüm kanserlerde olduğu gibi, kutanöz melanomda da sağkalımlar tanı anındaki hastalık evresi ilişkilidir. ABD'de yapılan bir çalışmada, kutanöz melanom hastalarının yaklaşık %84'ünün lokal evrede, %8'inin reyonel (lokal ileri) evrede, %4'ünün ise

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, dralpercokun90@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2444-6587

KAYNAKLAR

1. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of Plastic Surgery* 2007; 60(1):32-40.
2. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. *Cancer Treat Res* 2016;167:107-129.
3. Olsen CM, Green AC, Pandeya N, et al. Trends in melanoma incidence rates in eight susceptible populations through 2015. *J Invest Dermatol.* 2019;139(6):1392-1395.
4. Bell KJL, Cust AE. Beyond country-specific incidence and mortality: the global burden of melanoma. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):315-316.
5. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018 Sep 15;392(10151):971-984.
6. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.
7. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia 2021. Canberra: AIHW; 2021. doi:10.2581/ye05-nm50.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:61996206.
9. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
10. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023 Nov;29(11):2835-2843. doi: 10.1038/s41591-023-02583-2. Epub 2023 Oct 16. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Feb;30(2):607.
11. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag.* 2015 Aug;2(3):209-215.
12. Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):358-372.
13. van Akkooi AC, Hauschild A, Long GV, et al. COLUMBUS-AD: phase III study of adjuvant encorafenib + binimetinib in resected stage IIB/IIC BRAF V600-mutated melanoma. *Future Oncol.* 2023 Sep;19(30):2017-2027.
14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801.
15. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res.* 2023 Sep 1;29(17):3352-3361.
16. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320330.
17. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356.
18. Long GV, Carlino MS, McNeil C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol.* 2024;35(12):1191-1199.
19. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab düşük, plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1117-1129.
20. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34.
21. Pham JP, Joshua AM, da Silva IP, et al. Chemotherapy in cutaneous melanoma: is there still a role? *Curr Oncol Rep.* 2023;25(6):609-621.
22. Goldinger SM, Buder-Bakhaya K, Lo SN, et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. *Eur J Cancer.* 2022;162:22-33.
23. National Comprehensive Cancer Network. (2025). Melanoma: Cutaneous (version 1.2025). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
24. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025 Jan;36(1):10-30.
25. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:739753.
26. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of non-cutaneous melanomas in the U. S. *Cancer.* 2005;103:1000-1007.
27. Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L, et al. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol.* 2005;44:694-699.
28. Lundberg R, Brytting M, Dahlgren L, et al. Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Anticancer Res.* 2006;26:3627-3631.
29. Giraud G, Ramqvist T, Ragnarsson-Olding B, et al. DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3595-3598.
30. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:594-611.
31. Axell T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dental Res.* 1982;90:434-442.
32. Newell F, Kong Y, Wilmott JS, et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun* 2019;10:3163.
33. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene

- mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6821–6828.
34. Cui C, Lian B, Zhou L, et al. Multifactorial analysis of prognostic factors and survival rates among 706 mucosal melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2184–2192.
 35. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:594–611.
 36. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2010;116:2215–2223.
 37. Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, et al. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J Laryngol Otol*. 2011;125:479–485.
 38. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000;36:152–169.
 39. Tanaka N, Amagasa T, Iwaki H, et al. Oral malignant melanoma in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78:81–90.
 40. Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus*. 2002;15:244–249.
 41. Zhou HT, Zhou ZX, Zhang HZ, et al. Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:585–588.
 42. Che X, Zhao DB, Wu YK, et al. Anorectal malignant melanomas: retrospective experience with surgical management. *World J Gastroenterol*. 2011;17:534–539.
 43. Grant-Freemantle MC, O'Neill BL, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2021;43:323–333.
 44. Caspers CJI, Dronkers EAC, Monserez D, et al. Adjuvant radiotherapy in sinonasal mucosal melanoma: a retrospective analysis. *Clin Otolaryngol* 2018;43:617–623.
 45. Tchelebi L, Guirguis A, Ashamalla H. Rectal melanoma: epidemiology, prognosis, and role of adjuvant radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:2569–2575.
 46. Kottschade LA, Pond GR, Olszanski AJ, et al. SALVO: single-arm trial of ipilimumab and nivolumab as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2023;29:2220–2225.
 47. Jacques SK, McKeown J, Gover P, et al. Outcomes of patients with resected stage III/IV acral or mucosal melanoma, treated with adjuvant anti-PD-1 based therapy. *Eur J Cancer* 2024;199:113563.
 48. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer* 2016;122:3354–3362.
 49. Yan X, Sheng X, Chi Z, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39:881–889.
 50. Mao L, Fang M, Chen Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in patients with unresectable or metastatic mucosal melanoma: a multicenter, open-label, single-arm phase II study. *Clin Cancer Res* 2022;28:4642–4648.
 51. Li S, Wu X, Yan X, et al. Toripalimab plus axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma: 3-year survival update and biomarker analysis. *J Immunother Cancer* 2022;10:e004036.
 52. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182–3190.
 53. National Comprehensive Cancer Network. (2025). Head and Neck Cancer (version 2.2025). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
 54. Nenclares P, Ap Dafydd D, Bagwan I, et al. Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020 Oct;138:11–18.
 55. Smith HG, Bagwan I, Board RE, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020 Aug;135:22–30.
 56. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer* 2003;105:117–122.
 57. Xu Y, Lou L, Wang Y, et al. Epidemiological Study of Uveal Melanoma from US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (20102015). *J Ophthalmol* 2020;2020:3614039.
 58. Ghazawi FM, Darwich R, Le M, et al. Uveal melanoma incidence trends in Canada: a national comprehensive population-based study. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1872–1876.
 59. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1582–1589.
 60. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, et al. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2017;11:153160.
 61. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 2015;122:1180–1186.
 62. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664–1678.
 63. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 2013;31:2825–2831.
 64. Lorenzo D, Ochoa M, Piulats JM, et al. Prognostic Factors and Decision Tree for Long-Term Survival in Metastatic Uveal Melanoma. *Cancer Res Treat* 2018;50:1130–1139.
 65. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol* 2019;30:1370–1380.
 66. Edmunds SC, Cree IA, Di Nicolantonio F, et al. Absence

- of BRAF gene mutations in uveal melanomas in contrast to cutaneous melanomas. *Br J Cancer* 2003;88:1403-1405.
67. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, et al. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer* 2013;109:493-496.
 68. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191-2199.
 69. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, et al. Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients With Germline BAP1 Mutations. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:881-887.
 70. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, et al. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet* 2013;45:133-135.
 71. Martin M, Masshofer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet* 2013;45:933-936.
 72. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86:333-338.
 73. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:9931003.
 74. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018;30:102-109.
 75. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet* 2016;89:285-294.
 76. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Candidate Genes Associated with Hereditary Predisposition to Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2020;127:668-678.
 77. Repo P, Jantti JE, Jarvinen RS, et al. Germline loss-of-function variants in MBD4 are rare in Finnish patients with uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2020;33:756-762.
 78. Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol* 1998;116:694-695.
 79. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006 Dec;124(12):1684-1693.
 80. Rantala ES, Hernberg M, Kivela TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019;29:561-568.
 81. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000331.
 82. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016;122:3344-3353.
 83. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2023;389:2256-2266.
 84. National Comprehensive Cancer Network. (2025). Melanoma: Uveal (version 1.2024). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf.
 85. Weis E, Surgeoner B, Salopek TG, et al. Management of Uveal Melanoma: Updated Cancer Care Alberta Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol*. 2023 Dec 20;31(1):24-41.

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Nargiz MAJİDOVA¹

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) mezenkimal hücrelerden gelişen, heterojen özellikli ve nadir görülen kanserlerden biridir. En sık yedinci dekatta görülür ve her iki cinsiyette eşit oranda saptanır (1). Yetişkinlerde tüm kanserlerin %1'i oluşturmaktadır ve yetmişden fazla histolojik alt tipten oluşmaktadır (2). Sarkom alt tipleri adipöz (liposarkom->iyi diferansiye, miksoid, dedifferansiye, pleomorfik, miksoid pleomorfik); fibroblastik ve miyofibroblastik (malign soliter fibröz tümör, fibrosarkom, miksofibrosarkom, sklerozan epiteloïd fibrosarkom); nöral (malign periferik sinir kılıf tümörü); vasküler (anjiosarkom, epiteloïd hemanjioendotelyoma); düz kas (leiomyosarkom); iskelet kası (rabdomyosarkom); sinovyal sarkom; alveolar yumşak doku sarkomu; clear cell sarkom; farklılaşmamış pleomorfik sarkom; farklılaşmamış spindle sarkomdur(3). Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamasına rağmen çoğunlukla sporadik ve idiopattiktir (4,5,6,7).

Tüm bölgelerden kaynaklanan YDS insidansı yılda 6/100.000 kişi olduğu bildirilmektedir (8). Sadece ekstremitelerin yumuşak dokusundan ve kas gibi dokularından değil aynı zamanda uterus, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem,

mediasten, retroperiton, baş ve boyun gibi çeşitli bölgelerden de gelişebilmektedir (9). YDS'de sağkalım, tümör tipi, yerleşimi, tanı anındaki evresi ve metastaz varlığı gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Lokalize hastalar için prognoz genellikle daha iyidir ve beş yıllık sağkalım oranı %60-%80 arasındadır (10). Ancak, metastatik hastalığı olan hastalarda, özellikle de metastazlar tanı sırasında mevcutsa, sağkalım oranları önemli ölçüde düşmektedir (11). En yaygın metastaz bölgesi akciğerdir. Tümörün biyolojik davranışına ek olarak, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi dahil olmak üzere tedavi yöntemleri, özellikle lokalize hastalığı veya rezeke edilebilir metastazları olan hastalar için sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

TAKİP

Kesin tanısı patolojik olarak konulsa da radyoloji de ciddi öneme sahiptir. Hem tanı ve evreleme hem de tedavi sonrası rezidü-nüks değerlendirmesinde de görüntüleme kritik rol oynamaktadır. YDS'de genellikle ilk tetkik ultrasonografi (USG) olmakla birlikte lezyonların ayırıcı tanı ve karakterizasyonunda temel görüntüleme modalitesi manyetik rezonans görüntülemedir (MRG) (12). YDS

¹ Dr., VM Medikal Park Maltepe Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nergiz.mecidova1991@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2575-5819

Tablo 1. Yumuşak Doku Sarkomlarında Takip Planı

Parametre	Erken Evre	Lokal İleri Evre	Metastatik Evre
Fizik Muayene ve Anamnez	Her 3-6 ayda bir	Her 2-3 ayda bir	Her 1-3 ayda bir
Kan Tetkikleri	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir	Her ziyarette
Görüntüleme (MR/BT)	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir	1-3 ayda bir
Toraks BT	Yıllık (eğer akciğer riski düşükse)	6-12 ayda bir	1-3 ayda bir
Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi	Yıllık	6 ayda bir	Her ziyarette

SONUÇ

YDS'de rutin optimal takip hasta sonuçlarını optimize etmek, tedavi yan etkilerini yönetmek ve psikososyal ihtiyaçları karşılamak için gereklidir. Standartlaştırılmış protokoller bir temel sağlarken, her hastanın kendine özgü koşullarını dikkate alan bireyselleştirilmiş bir yaklaşım en etkili stratejiyi sunar. Klinik-fizik muayene, görüntüleme ve biyobelirteç araştırmalarında devam eden ilerlemelerle, sarkom takibinin geleceği, giderek daha hassas ve kişiselleştirilmiş rutin optimal takip stratejileri için umut vaat ediyor ve sonuçta sarkom hastaları için hem sağkalımı hem de yaşam kalitesini artırıyor. Aynı zamanda optimal rutin takip programı, hastalar için aşırı test yükünü en aza indirerek nüks riskini erken tespit edecek şekilde planlanmalıdır. Hastaların tedavi planı ve takibi açısından multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. K. Ogura, T. Higashi, and A. Kawai, "Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan," *Journal of Orthopaedic Science*, vol. 22, no. 4, pp. 755-764, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jos.2017.03.017.
2. F. Trautmann, M. Schuler, and J. Schmitt, "Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care," *Cancer Epidemiol.*, vol. 39, no. 3, pp. 440-446, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.canep.2015.03.002.
3. B. Baysal, "Radiologic features of soft tissue sarcomas," *TOTBİD Dergisi*, vol. 22, no. 5, pp. 427-444, Aug. 2023, doi: 10.5578/totbid.dergisi.2023.65.
4. K. L. McClain *et al.*, "Association of Epstein-Barr Virus with Leiomyosarcomas in Young People with AIDS," *New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 1, pp. 12-18, Jan. 1995, doi: 10.1056/NEJM199501053320103.
5. T. Davidson, G. Westbury, and C. L. Harmer, "Radiation-induced soft-tissue sarcoma," *Journal of British Surgery*, vol. 73, no. 4, pp. 308-309, Apr. 1986, doi: 10.1002/bjs.1800730420.
6. P. L. Mai *et al.*, "Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort," *Cancer*, vol. 122, no. 23, pp. 3673-3681, Dec. 2016, doi: 10.1002/cncr.30248.
7. M. L. Ballinger *et al.*, "Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 9, pp. 1261-1271, Sep. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30147-4.
8. P. Aga, R. Singh, A. Parihar, and U. Parashari, "Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas," *Indian J Surg Oncol*, vol. 2, no. 4, pp. 271-279, Dec. 2011, doi: 10.1007/s13193-011-0095-1.
9. T. Kunisada *et al.*, "Soft-tissue sarcoma in adolescents and young adults," *Int J Clin Oncol*, vol. 28, no. 1, pp. 1-11, Jan. 2023, doi: 10.1007/s10147-022-02119-7.
10. P. Youn, M. T. Milano, L. S. Constine, and L. B. Travis, "Long-term cause-specific mortality in survivors of adolescent and young adult bone and soft tissue sarcoma: A population-based study of 28,844 patients," *Cancer*, vol. 120, no. 15, pp. 2334-2342, Aug. 2014, doi: 10.1002/cncr.28733.
11. B. Seddon *et al.*, "Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 10, pp. 1397-1410, Oct. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30622-8.
12. A. M. Vibhakar, J. A. Cassels, R. Botchu, W. J. Rennie, and A. Shah, "Imaging update on soft tissue sarcoma," *J Clin Orthop Trauma*, vol. 22, p. 101568, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jcot.2021.101568.
13. D. M. Panicek *et al.*, "CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group," *Radiology*, vol. 202, no. 1, pp. 237-246, Jan. 1997, doi: 10.1148/radiology.202.1.8988217.
14. M. J. Kransdorf *et al.*, "ACR Appropriateness Criteria® Soft-Tissue Masses," *Journal of the American College of Radiology*, vol. 15, no. 5, pp. S189-S197, May 2018, doi: 10.1016/j.jacr.2018.03.012.
15. C. C. Roberts *et al.*, "ACR Appropriateness Criteria Follow-Up of Malignant or Aggressive Musculoskeletal Tumors," *Journal of the American College of Radiology*,

- vol. 13, no. 4, pp. 389–400, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jacr.2015.12.019.
16. Y. Li *et al.*, “Evaluation of the relationship between extremity soft tissue sarcomas and adjacent major vessels using contrast-enhanced multidetector CT and three-dimensional volume-rendered CT angiography: a preliminary study,” *Acta radiol*, vol. 54, no. 8, pp. 966–972, Oct. 2013, doi: 10.1177/0284185113486782.
 17. P. G. Casali *et al.*, “Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of Oncology*, vol. 29, pp. iv51–iv67, Oct. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy096.
 18. E. Younger *et al.*, “Age-related sarcoma patient experience: results from a national survey in England,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 991, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4866-8.
 19. S. A. Armstrong *et al.*, “NCCN Guidelines Version 3.2024 Soft Tissue Sarcoma,” 2024. (Online). Available: <https://www.nccn.org/home/member>
 20. “IMPORTANCE OF MULTIDISCIPLINARY EVALUATION AND MANAGEMENT” (Online). Available: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-locally-recurrent-and-unresectable-locally-advanced-soft-tissue-sarcoma-of-the-extremities/prnt>
 21. J.-Y. Blay *et al.*, “Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients,” *Annals of Oncology*, vol. 28, no. 11, pp. 2852–2859, Nov. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx484.
 22. A. Gronchi *et al.*, “Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆,” *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 11, pp. 1348–1365, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006.
 23. H. W. Garner, M. J. Kransdorf, L. W. Bancroft, J. J. Peterson, T. H. Berquist, and M. D. Murphey, “Benign and Malignant Soft-Tissue Tumors: Posttreatment MR Imaging,” *RadioGraphics*, vol. 29, no. 1, pp. 119–134, Jan. 2009, doi: 10.1148/rg.291085131.
 24. X. Wang, M. A. Jacobs, and L. Fayad, “Therapeutic response in musculoskeletal soft tissue sarcomas: evaluation by MRI,” *NMR Biomed*, vol. 24, no. 6, pp. 750–763, Jul. 2011, doi: 10.1002/nbm.1731.
 25. S. L. J. James, “Post-operative imaging of soft tissue sarcomas,” *Cancer Imaging*, vol. 8, no. 1, pp. 8–18, 2008, doi: 10.1102/1470-7330.2008.0003.
 26. G. D. Demetri *et al.*, “Soft Tissue Sarcoma,” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 8, no. 6, pp. 630–674, Jun. 2010, doi: 10.6004/jnccn.2010.0049.
 27. J. S. Wu and M. G. Hochman, “Soft-Tissue Tumors and Tumorlike Lesions: A Systematic Imaging Approach,” *Radiology*, vol. 253, no. 2, pp. 297–316, Nov. 2009, doi: 10.1148/radiol.2532081199.
 28. R. A. da Silva Sardenberg, L. P. de Figueiredo, F. J. Haddad, J. Luiz Gross, and R. N. Younes, “Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas,” *Clinics*, vol. 65, no. 9, pp. 871–876, 2010, doi: 10.1590/S1807-59322010000900010.
 29. M. A. Smolle, A. Leithner, and G. A. Bernhardt, “Abdominal metastases of primary extremity soft tissue sarcoma: A systematic review,” *World J Clin Oncol*, vol. 11, no. 2, pp. 74–82, Feb. 2020, doi: 10.5306/wjco.v11.i2.74.
 30. S. M. Schuetze, “Utility of positron emission tomography in sarcomas,” *Curr Opin Oncol*, vol. 18, no. 4, pp. 369–373, Jul. 2006, doi: 10.1097/01.cco.0000228744.49294.12.
 31. O. A. Fandeev, S. S. Vasechkin, M. N. Alekhin, S. V. Odintsov, V. E. Kallistov, and B. A. Sidorenko, “(Clinical value of antracycline toxicity: modern approaches to diagnosis, prevention, and treatment).,” *Kardiologiya*, vol. 51, no. 7, pp. 40–6, 2011.

KEMİK TÜMÖRLERİ

Erkam KOCAASLAN¹

GİRİŞ

Primer kemik sarkomları genel popülasyondaki tüm kötü huylu neoplazmaların %0,2'sinden daha azını oluşturur, ancak genellikle etkilenen hastalarda ciddi klinik sonuçlara yol açarlar (1). Nadir olmaları, doğru tanı ve etkili tedavi için uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmesini gerektirir. Genel insidansın yılda 100.000'de 0,8 ila 0,9 vaka arasında değiştiği ve herhangi bir tek türün insidansının nadiren 100.000'de 0,3 vakayı aştığı bildirilmektedir. Örneğin, osteosarkom ve Ewing sarkomu yaşamın ikinci on yılında daha sık görülürken, gelecekte kondrosarkom yaşlı yetişkinlerde daha sık görülme eğilimindedir (2).

Osteosarkom, tüm kemik kanserleri arasında belirgin bir şekilde öne çıkan, en sık karşılaşılan birincil kemik sarkomudur. Yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 0,3 vakadır, ancak bu sayı ergenlik döneminde önemli ölçüde artarak 100.000'de 0,8 ila 1,1 vaka arasına ulaşır. İnsidansta ikinci bir zirve, karakteristik bimodal yaş dağılımını yansıtan yaşamın yedinci ve sekizinci on yıllarında görülür (1, 2). Erkek-kadın oranı yaklaşık 1,4: 1'dir. Genç bireylerde, tümör genellikle ekstremitelerin uzun kemiklerinde bulunurken, yaşlı yetişkinlerde ak-

siyel iskelette ortaya çıkma eğilimindedir. Osteosarkom için bilinen risk faktörleri arasında daha önce radyoterapiye maruz kalma, Paget hastalığı ve Li-Fraumeni sendromu ve kalıtsal retinoblastom gibi genetik durumlar bulunur (3).

Ewing sarkomu, FET ve ETS transkripsiyon faktörü ailelerinin üyelerini içeren gen füzyonlarıyla karakterize yuvarlak hücreli bir tümördür. Yüksek düzeyde saldırganlığıyla bilinen bu sarkom, her 100.000'de yaklaşık 0,1 vaka yıllık insidansı ile üçüncü en yaygın birincil kemik sarkomudur. En sık çocuklarda ve ergenlerde teşhis edilmesine rağmen, yetişkinlerde de görülebilir ve tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 15'tir. Ewing sarkomu için en yaygın bölgeler ekstremitelerdir (%50), bunu pelvis, kosta ve vertebra takip eder. Yetişkinlerde, kemikten ziyade yumuşak dokudan kaynaklanan vakalarla da dikkat çekici bir sıklıkta karşılaşılır (4).

Konvansiyonel kondrosarkom en sık 30 ila 60 yaş arasındaki yetişkinlerde görülür ve yıllık insidansı 100.000'de yaklaşık 0,2 vakadır (1). Buna ek olarak, dediferansiye, mezenkimal ve berrak hücreli kondrosarkomlar gibi nadir alt tipler de tanımlanmıştır. Kemik dev hücreli tümörü (GCTB), nadiren metastaz yapmasına rağmen, lokal olarak

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, erkamkocaaslan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8994-2904

erken yıllarda yakın izleme, zamanında müdahaleyi kolaylaştırır ve tedavi sonuçlarını iyileştirir. Fonksiyonel rehabilitasyon ve psikososyal destek, hastaların yaşam kalitesini artırmak için esastır. Her tümör tipinin biyolojik özelliklerine ve tedavi yanıtına göre uyarlanmış etkili bir takip protokolü, hasta prognozunu ve uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir.

KAYNAKLAR

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004. *Cancer*. 2009;115(7):1531-1543.
2. Dorfman HD, Czerniak B. Bone Cancers. *Cancer*. 1995;75(S1):203-210.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 5th ed. IARC Press; 2020.
4. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. IARC; 2013.
5. Biermann JS, Chow W, Reed DR, et al. Osteosarcoma: A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):385-394.
6. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82-A(5):667-674.
7. Bley TA, Wieben O, Uhl M. Magnetic resonance imaging in musculoskeletal oncology. *Cancer Treat Res*. 2004;121:21-52.
8. Schuetze SM. Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(4):369-373.
9. Folpe AL, Inwards CY. Bone and Soft Tissue Pathology. Saunders; 2010.
10. Enneking WF, Springfield DS, Gross M. The surgical treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(6):1027-1045.
11. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Chemotherapy in osteosarcoma: Which path forward? *Cancer*. 2020;126(22):4997-4999.
12. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades. *Cancer*. 2008;113(3):653-661.
13. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A. High-dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate: Low toxicity of skeletal irradiation in osteosarcoma. *Cancer*. 2002;94(4):1222-1230.
14. Jaffe N, Bruland OS, Bielack S, eds. Pediatric and Adolescent Osteosarcoma. Springer; 2009.
15. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Metastases in childhood osteosarcoma: Clinical utility of initial and follow-up chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(3):615-619.
16. Gaitonde SG, Rohde RS, O'Donnell RJ. Rehabilitation and prosthetic options for patients with extremity sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015;111(5):589-594.
17. Rechis R, Beckjord E, Nutt S. Cancer survivorship research. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):149-152.
18. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press; 2002.
19. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *The Lancet Oncol*. 2006;7(2):149-156.
20. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, et al. Survival after recurrence of osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(8):642-646.

KAPOSI SARKOMU

Güner AKGÜNER¹

GİRİŞ

Kaposi Sarkomu (KS) karakteristik olarak kırmızı veya kahverengi papaüllerle kendini gösteren endotel hücrelerinin multifokal bir malignitesidir. Dört tip Kaposi Sarkomu tanımlanmıştır: AIDS ile ilişkili, klasik, iyatrojenik veya transplantasyonla ilişkili ve endemik tip (1-3). Kaposi sarkomu evrensel olarak Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs (KSHV) enfeksiyonuyla (insan herpes virüsü-8 veya HHV-8 olarak da bilinir) kuvvetli bir bağa sahiptir (2). Serolojik olarak Kaposi hastalarının %95 ila %98'inde KSHV enfeksiyonu mevcuttur (2-3). KSHV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir ve immünsupresyonun patogeneğinde önemli bir faktör olması muhtemeldir.

KAPOSI SARKOMU'NUN YÖNETİMİ

KS'de farklı klinik ve histolojik prezentasyonlar mevcuttur. Mukozal ve kutanöz lezyonlar papül, plaklar, nodüller ve büllöz lezyonlarla karakterizedir. Geniş plaklar küçük plak veya nodüllerin birleşmesiyle oluşur ve ülserasyon ya da büll gelişimine neden olabilir. Hiperpigmente maküller aktif hastalıkta

nadiren görülürken, aktif lezyonlar regrese olunca hiperpigmente rezidü görünüm bırakabilir.

KS'de histolojik olarak anaplastik, telenjektatik, lenfadenomatöz, hiperkeratotik, keloidal, mikronodüler, piyojenik granüloma benzeri, ekimotik ve intravasküler varyantlara sahiptir. Lenfödem yaygın bir komplikasyondur ve KS gelişiminde de predispozan faktör olarak rol oynayabilir. KS tanısı patolojik ve immunfenotipleme ile konur. Hastanın ilk değerlendirilmesi; anamnez, fizik muayene, immün supresyon yapacak durumların sorgulanması (organ transplantasyonu, glukokortikoid kullanımı vb.), tam kan sayımı, biyokimyasal testler, HIV tarama ya da tanı testleri içerir. Ayrıca deri ve oral muayene yapılması, lenf nodu muayanesi, oral, konjunktival ve kutanöz lezyonların, ödemin değerlendirilip lezyonların yazılı ve görsel olarak dökümente (fotoğraf) edilmesi önerilmektedir. KS lezyonlarında gelişebilecek kutanöz fırsatçı enfeksiyonlar (basiller anjiomatozis, blastomikoz, kriptokok) açısından klinisyen dikkatli olmalıdır (4-7). HIV(+) vakalarda onkologlar ve HIV tedavi ediciler koordine halde çalışmalıdır. Tüm HIV(+)’lerde immün fonksiyonu ve HIV kontrolünü değerlendirmek üzere kuantitatif CD4+ T-Hücre sayımı ve HIV viral yükü değerlendirilmelidir.

¹ Dr., Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, gunerakguner@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-6400-317X

KAYNAKLAR

1. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol* 2008;56:509-557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086422>.
2. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000;342:1027-1038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749966>.
3. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008;21:572-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376387>.
4. Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, et al. Accuracy of clinical suspicion and pathologic diagnosis of Kaposi sarcoma in east Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:295-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452066>.
5. Forrestel AK, Naujokas A, Martin JN, et al. Bacillary angiomatosis masquerading as Kaposi's sarcoma in East Africa. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015;14:21-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718378>.
6. Ramdial PK, Sing Y, Ramburan A, et al. Bartonella quintana-induced vulval bacillary angiomatosis. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:390-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653356>.
7. Jones C, Orengo I, Rosen T, Ellner K. Cutaneous cryptococcosis simulating Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1990;45:163-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2311432>.
8. Esser, Stefan, et al. "S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 20.6 (2022): 892-904.

B HÜCRELİ LENFOMA

Oğuzhan YILDIZ¹

GİRİŞ

Lenfomalar, lenfositlerden kaynaklanan ve lenfatik doku, kemik iliği ve ekstrasnodal alanları tutabilen bir grup heterojen neoplazmdan oluşur. Genel olarak iki gruba ayrılırlar: Hodgkin ve Non-Hodgkin. Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), B hücresi progenitörleri, T hücresi progenitörleri, matür B hücreleri, matür T hücreleri ve daha az yaygın olarak natural killer (NK) hücreler dahil olmak üzere çeşitli progenitör hücrelerden köken alan heterojen bir grup hematolojik maligniteyi kapsar. NHL her yaşta görülebilsede genellikle orta ve ileri yaş yetişkinlerde görülmektedir ve yaşam beklentisinin artmasıyla bu yaş grubunun boyutu da giderek genişlemektedir (1). Yeni geliştirilen tedavilerle sağ kalım sürelerinin uzaması, yoğun tedavilerin uzun vadeli komplikasyonlarının daha sık gözlenmesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında ikinci maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, endokrin disfonksiyon ve bilişsel bozukluklar yer almaktadır. Bu bölümde, B hücreli lenfomalara ilişkin genel bilgiler ile kanser tedavisinin takibi ve sonrasında izlem süreçleri ele alınacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ/ ETYOLOJİ / RİSK FAKTÖRLERİ

NHL, heterojen bir malignite grubu olup matür B, T ve NK hücrelerinden köken almakta ve bazı sınıflamalarda yaklaşık 100 alt tipi tanımlanmaktadır. ABD'de NHL'lerin yaklaşık %90'ı B hücre kökenli, %10'u T hücre kaynaklı, %1'i ise NK hücre kökenli olarak tespit edilmektedir. Ancak dünyanın diğer bölgelerinde farklı oranlar gözlenmektedir. Örneğin, Doğu toplumlarında T ve NK hücreli lenfomalar ABD'ye kıyasla daha sık görülmektedir (2). NHL, erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise altıncı en sık görülen kanser nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 80.550 kişiye NHL teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir. 1970'lerden bu yana hastalığın görülme sıklığı iki kat artmıştır ve içinde bulunduğumuz yüzyılda yıllık büyüme oranının %1 ila %2 olacağı tahmin edilmektedir (3).

KLİNİK PREZENTASYON

NHL'nin klinik prezentasyonu, histolojik alt tipine ve tutulum bölgelerine bağlı olarak değişkenlik

¹ Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.oguzhan@outlook.com, ORCID iD: 0000-0002-4057-3108

Takip Periyodu	Agresif B Hücreli Lenfoma	İndolent B Hücreli Lenfoma
Tedavi Sonrası İlk 2 Yıl	-İlk yıl 3ayda bir -2. yıl 3-6 ayda bir	4-6 ayda bir
Tedavi Sonrası İlk 3-5 yıl	-Fizik muayene - Laboratuvar testleri - Klinik gerekirse PET/BT veya BT	- Fizik muayene - Laboratuvar testleri - Klinik gerekirse BT
5.yıl sonrası	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir
Nüks veya şemptom durumunda	- Fizik muayene - Laboratuvar testleri - Klinik gerekirse BT	- Fizik muayene - Laboratuvar testleri
5.yıl sonrası	Yılda bir kontrol	Yılda bir kont-rol
Nüks veya şemptom durumunda	Klinik şüphe durumunda: PET/BT veya BT, gerekirse biyopsi	Klinik şüphe durumunda: PET/BT veya BT, gerekirse biyopsi
NOT	İndolent lenfomalarda rutin PET/BT kullanımı önerilmez. Görüntüleme, yalnızca klinik gereklilik durumunda yapılmalıdır. Laboratuvar testleri; tam kan sayımı, biyokimya ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerini içermelidir. Agresif lenfomalarda, nükslerin büyük bir bölümü semptomatik olarak ortaya çıkar ve rutin görüntüleme yöntemleriyle tespitten önce fark edilir. Radyasyon maruziyeti ve sekonder malignite riskini azaltmak amacıyla rutin görüntüleme yapılmasından kaçınılması önerilmektedir. Ancak, bu hastaların indolent lenfomalara kıyasla daha yakın takibe alınması gereklidir	

hormonu eksikliği gibi endokrinopatiler özellikle RT alan hastalarda sık görülmektedir. Nörolojik ve psikiyatrik etkiler; nörokognitif bozukluk, ileri yaş, kraniyal RT ve intratekal kemoterapi ile ilişkilidir. Ayrıca, posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) ve depresyon gibi psikiyatrik komplikasyonlar da gözlenebilmektedir (48).

SONUÇ

B-Hücreli NHL gibi agresif seyredebilecek hastalıkların tedavisinde, erken dönemde yapılacak olan takipler, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nükslerin erken tespiti ve optimal tedavi planı için önemlidir. Ayrıca, tedaviye dirençli hastalıkların yönetimi, yanıt alınamayan vakaların yeniden değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması için takip süreci vazgeçilmezdir. Sonuç olarak, B-Hücreli NHL hastalarının başarılı tedavi süreci, yalnızca tedavi edilmekle kalmayıp, uzun dönemli sağkalım hedefiyle takip edilmeleriyle sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Müller, Antonia MS, et al. "Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology." *Annals of hematology* 84 (2005): 1-12.
2. Matsuo, Koji, et al. "Assessment of severe maternal morbidity and mortality in pregnancies complicated by cancer in the US." *JAMA oncology* 8.8 (2022): 1213-1216.
3. Gloeckler Ries, Lynn A., et al. "Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program." *The oncologist* 8.6 (2003): 541-552.
4. Armitage, James O., and Dennis D. Weisenburger. "New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project." *Journal of Clinical Oncology* 16.8 (1998): 2780-2795.
5. Freedman, Arnold S., et al. "Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma." *UpToDate [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate (2020).*
6. Mackay, Donald R. "Commentary on: Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): Review of Epidemiology and Prevalence Assessment in Europe." *Aesthetic Surgery Journal* 41.9 (2021): 1026-1028.
7. Higdon, Mark L., Charles J. Atkinson, and Kelley V. Lawrence. "Oncologic emergencies: recognition and initial management." *American family physician* 97.11 (2018): 741-748.
8. Ansell, Stephen M., and James Armitage. "Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 80. No. 8. Elsevier, 2005.

9. Alaggio, Rita, et al. "The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms." *Leukemia* 36.7 (2022): 1720-1748.
10. Cheson, Bruce D., et al. "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification." *Journal of clinical oncology* 32.27 (2014): 3059-3067.
11. Schaefer, Niklaus G., et al. "Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT?." *Radiology* 232.3 (2004): 823-829.
12. Weiler-Sagie, Michal, et al. "18F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients." *Journal of Nuclear Medicine* 51.1 (2010): 25-30.
13. Khan, Anjum Bashir, et al. "PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 122.1 (2013): 61-67.
14. Sehn, Laurie H., et al. "The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP." *Blood* 109.5 (2007): 1857-1861.
15. Bittenbring, Jörg Thomas, et al. "Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab." *Journal of Clinical Oncology* 32.29 (2014): 3242-3248.
16. Bruns, Heiko, et al. "Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma." *Science translational medicine* 7.282 (2015): 282ra47-282ra47.
17. Çetintepe T, Acar C, Solmaz Ş. (2018). Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 22(3), 119-124.
18. Isikdogan A, Ayyıldız O, Büyükçelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H. et al. (2004). NonHodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Annals of Hematology*, 83(5), 265-269.
19. Davids, Matthew S., and D. C. Fisher. "Overview of care for adult survivors of non-Hodgkin lymphoma." 2012,
20. Schuster, Stephen J., et al. "Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas." *New England Journal of Medicine* 377.26 (2017): 2545-2554.
21. Zucca, E., et al. "Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology* 31.1 (2020): 17-29.
22. Else, Monica, et al. "Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma." *British journal of haematology* 159.3 (2012): 322-328.
23. Poeschel, Viola, et al. "Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial." *The Lancet* 394.10216 (2019): 2271-2281.
24. Tilly, Hervé, et al. "Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 351-363.
25. Kamdar, Manali, et al. "Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial." *The Lancet* 399.10343 (2022): 2294-2308.
26. Locke, Frederick L., et al. "Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma." *New England Journal of Medicine* 386.7 (2022): 640-654.
27. Swerdlow, Steven H., et al. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 127.20 (2016): 2375-2390.
28. Mansour, Nagat. "The Comparative analysis of PET/CT and Contrast CT in the Evaluation of Patients with Lymphoma." *Egyptian Journal Nuclear Medicine* 3.3 (2010): 8-17.
29. Landsburg, Daniel J., et al. "Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission." *Journal of Clinical Oncology* 35.20 (2017): 2260-2267.
30. Cheson, Bruce D., et al. "Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas." *Journal of clinical oncology* 17.4 (1999): 1244-1244.
31. Juweid 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;25:571-578.
32. Cheson, Bruce D., et al. "Revised response criteria for malignant lymphoma." *Journal of clinical oncology* 25.5 (2007): 579-586.
33. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PETScan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
34. Mütevelizade GY. Lenfomalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT. *Nucl Med Semin.* 2021 Jul;7(2):177-186. doi:10.4274/nts.galenos.2021.0017.
35. Younes, Anas, et al. "International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)." *Annals of Oncology* 28.7 (2017): 1436-1447.
36. Berzaczy, Dominik, et al. "RECIL versus Lugano for treatment response assessment in FDG-avid non-Hodgkin lymphomas: a head-to-head comparison in 54 patients." *Cancers* 12.1 (2019): 9.
37. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, et al. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. *Ann Hematol* 2020;99:283-291
38. Zaman MU, Fatima N, Zaman A, Zaman U, Zaman S, Tahseen R. Progression Free Survival and Predictor of Recurrence in DLBCL patients with Negative Interim 18FDG PET/CT Using Standardized Imaging and Reporting Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:2343-2348.
39. Tokola, Susanna, et al. "Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions." *Cancer*

- Medicine* 10.9 (2021): 3035-3044.
40. Cheson, Bruce D., et al. "Revised response criteria for malignant lymphoma." *Journal of clinical oncology* 25.5 (2007): 579-586.
 41. Zijlstra, Josée M., et al. "18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review." *Haematologica* 91.4 (2006): 522-529.
 42. Terasawa, Teruhiko, et al. "18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review." *Journal of Nuclear Medicine* 49.1 (2008): 13-21.
 43. Armitage, James O., et al. "Non-hodgkin lymphoma." *The lancet* 390.10091 (2017): 298-310.
 44. Poulou, Loukia S., Loukas Thanos, and Panayiotis D. Ziakas. "Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37 (2010): 156-162.
 45. Schöder, Heiko, et al. "Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma." *Journal of Clinical Oncology* 23.21 (2005): 4643-4651.
 46. Meignan, Michel. "VI. FDG-PET as a biomarker in lymphoma: from qualitative to quantitative analysis." *Hematological Oncology* 33 (2015): 38-41.
 47. Guo, Baoping, et al. "Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis." *PloS one* 14.1 (2019): e0210224.
 48. Davids, Matthew S., and D. C. Fisher. "Overview of care for adult survivors of non-Hodgkin lymphoma." 2012.

T HÜCRELİ LENFOMA

Sedat YILDIRIM¹

GİRİŞ

T hücreli lenfomalar (TCL), T lenfositlerinden veya bir tür T hücresi olan doğal öldürücü (NK) hücrelerinden gelişir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki %10 ila %15'ini ve Asya ülkelerindeki Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %30'unu temsil etmektedir (1,2). T-hücreli lenfomalar lenf düğümleri ve dalak gibi lenfoid dokularda veya lenfoid dokuların dışında (örn. gastrointestinal sistem, karaciğer, burun boşluğu, deri ve diğerleri) gelişebilir (1). Periferik T hücreli lenfoma (PTCL) terimi, olgun T-hücre fenotipine sahip çeşitli post-timik T-hücre maligniteleri kapsar (3). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre; periferik T hücreli lenfoma, başka yerde belirtilmemiş (PTCL-NOS), anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL), angio-immunoblastic T-hücreli lenfoma (AITL), yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ATLL), enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma ve monomorfik epiteliyotrofik intestinal T hücreli lenfoma, hepatosplenik gama-delta T-hücreli lenfoma, ektranodal NK/T-hücreli lenfomalar, tedaviye bağlı T hücreli lenfomalar ve lenfoblastik lenfoma gibi alt türlere ayrılmıştır (3,4). Ayrıca PTCL kendi içinde Kutanöz T Hücreli Lenfoma (CTCL), Mikozis fungoides ve Sézary sendromu alt tiplere ayrılabilir (3,4).

KLİNİK-PATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

B hücreli lenfomalar ile karşılaştırıldığında, TCL sistemik semptomlar ve ileri evre hastalık dahil olmak üzere yüksek riskli hastalık özellikleriyle daha sık ilişkilidir (5,6). Örneğin TCL'nin sık görülen alt tiplerinden olan PTCL çok kemoterapi ajanı içeren siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) gibi kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmesi gerekmektedir (7,8). TCL evrelemesinde revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (9). Prognozun belirlenmesinde çoğunlukla International Prognostic Index (IPI) kullanılır (10). Bu prognostik indeksin hesaplanmasında hastanın yaşının 60'ın üzerinde olması, LDH değerinin normalin üzerinde olması, PS, revize Ann-Arbor evreleme sistemine göre evre III-IV hastalık olması ve 1'den fazla ektranodal tutulumdan yola çıkılarak hesaplanır (10). PTCL özgü bir prognostik indeks olan prognostic indeks for T-cell lymphoma (PIT) hastanın yaşı, Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, performans durumu (PS) ve kemik iliği tutulumunun varlığını göz önünde bulundurularak hesaplanır (6,11). Günümüzde yapılan araştırmalarda p53 ekspresyon düzeyi, yüksek Ki67 proliferasyon

¹ Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, rezansedat@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2423-6902

Tablo 1. Tedavi Sonrası Önerilen Takip Algoritması

İnceleme	Detaylar	Yıl 1-2	Yıl 3-5	Yıl >5
Hikaye	B semptomları (kilo kaybı (son altı ay içinde %10), geceleri terleme, tekrarlayan ve bir enfeksiyondan kaynaklanmayan ateş)	Her 3-6 ayda bir	Her 6-12 ayda bir	Yılda bir
Fizik Muayene	Periferik lenf düğümleri, karaciğer, dalak	Her 3-6 ayda bir	Her 6-12 ayda bir	Yılda bir
Laboratuvar Testleri	Kan ve diferansiyel sayım	Her 3-6 ayda bir	Her 6-12 ayda bir	Yılda bir
	LDH, IgG seviyeleri	Her 3-6 ayda bir	Her 6-12 ayda bir	Progresyon şüphesinde
Görüntüleme (Opsiyonel)	Abdominal ultrason,	Her 6 ayda bir	Her 12 ayda bir	Progresyon şüphesinde
	BT (boyun, göğüs, karın)	Her 6-12 ayda bir	Her 12-24 ayda bir	Progresyon şüphesinde

Hasta ve yakınlarına uygulanan tedavilerin türleri, miktarları ve sürelerine ilişkin bilgiler verilmelidir. Tedaviden kaynaklanabilecek yan etkiler veya olası hastalık nüksünü düşündürecek bulgular anlatılmalı ve bu bulguları fark eder etmez hekimlerine başvurmaları önerilmelidir. Tablo 1 de hasta takibinde kullanılacak logaritma anlatılmaktadır (44-46).

SONUÇ

T hücreli lenfomlarda takibin düzenli yapılmasının önemi ayrıntılı şekilde hastalara anlatılmalıdır. Takiplerde istenecek tetkikler hastaya uygulanan tedaviler ve bu tedavilerin süresine, dozuna ve hastanın klinik öyküsü göre şekillendirilir.

KAYNAKLAR

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-858.
- Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2099-2107.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, France: IARC; 2008.
- Alacacıoğlu İ. Periferik T Hücre/NK Hücreli Lenfomalar. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Dergisi* Cilt:5 Sayı:3 2012;43-52.
- Ellin, F., 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(10): p. 1570-7
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. 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 Nov 4;116(18):3418-25. doi: 10.1182/blood-2010-02-270785.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto E, Zaja F, Cortelazzo S, Rigacci L, Devizzi L, Todeschini G, Santini G, Brugiattelli M, Federico M; Intergruppo Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2474-9. doi: 10.1182/blood-2003-09-3080.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SE, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Ins-

- titute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
10. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987-94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
 11. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-3408. doi:10.1182/blood-2010-09-310342
 12. Johnson WT, Ganesan N, Epstein-Peterson ZD, Moskowitz AJ, Stuver RN, Maccaro CR, Galasso N, Chang T, Khan N, Aypar U, Lewis NE, Zelenetz AD, Palomba ML, Matasar MJ, Noy A, Hamilton AM, Hamlin P, Caron PC, Straus DJ, Intlekofer AM, Lee Batlevi C, Kumar A, Owens CN, Sauter CS, Falchi L, Lue JK, Vardhana SA, Salles G, Dogan A, Schultz ND, Arcila ME, Horwitz SM. TP53 mutations identify high-risk events for peripheral T-cell lymphoma treated with CHOP-based chemotherapy. *Blood Adv*. 2023 Sep 12;7(17):5172-5186. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009953.
 13. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014;123:2636-2644. doi:10.1182/blood-2013-12-516245.
 14. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15:1467-1475. doi:10.1093/annonc/mdh392
 15. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014;123:2915-2923. doi:10.1182/blood-2013-11-536359.
 16. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014;46:171-175. doi:10.1038/ng.2872
 17. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2015;126:17-25. doi:10.1182/blood-2014-10-567461
 18. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-1480. doi:10.1182/blood-2014-04-571091
 19. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the Ro-CHOP phase III study (conducted by LYSA). *J Clin Oncol* 2022;40:242-251. doi:10.1200/JCO.21.01815.
 20. Altmann B, Wulf G, Truemper L, et al. Alectuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in previously untreated young and elderly patients: pooled analysis of the international ACT-1/2 phase III trials. *Blood* 2018;132:1622. doi:10.1182/blood-2018-99-112076
 21. Lemonnier F, Safar V, Beldi-Ferchiou A, et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv* 2021;5:539-548. doi:10.1182/bloodadvances.2020003081.
 22. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, doubleblind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240. doi:10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
 23. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-3099. doi:10.1200/JCO.2011.40.2719.
 24. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100-3109. doi:10.1200/JCO.2012.46.0188.
 25. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014 Sep 4;124(10):1570-7. doi: 10.1182/blood-2014-04-573089.
 26. Savage KJ, Horwitz SM, Advani R, et al. Role of stem cell transplant in CD301 PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. *Blood Adv* 2022;6:5550-5555. doi:10.1182/bloodadvances.2020003971
 27. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Maseki N, Itoh K, Usui N, Wasada I, Kinoshita T, Ohshima K, Matsuno Y, Terauchi T, Nawano S, Ishikura S, Kagami Y, Hotta T, Oshimi K. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5594-600. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8295.
 28. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare longterm survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:1970-1976. doi:10.1200/JCO.2012.44.7524.
 29. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol* 2020;38:1198-1208. doi:10.1200/JCO.19.02314.
 30. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196. doi:10.1200/JCO.2011.38.0402.
 31. 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;30:631-636. doi:10.1200/JCO.2011.37.4223.
 32. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA). *J Clin Oncol* 2022;40:242-251. doi:10.1200/JCO.21.01815
 33. Brammer JE, Zinzani PL, Zain J, et al. Duvelisib in patients with relapsed/refractory peripheral T-Cell Lymphoma from the phase 2 Primo trial: results of an interim analysis. *Blood* 2021;138:2456. doi:10.1182/blood-2021-148939.

34. Gambacorti-Passerini C, Horibe K, Braiteh F. Safety and clinical activity of crizotinib in patients with alk-rearranged hematologic malignancies. *Blood* 2013;122:4342. doi:10.1182/blood.V122.21.4342.4342.
35. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood* 2011;118:148-155. doi:10.1182/blood-2011-02-335216.
37. Stuver R, Epstein-Peterson ZD, Horwitz SM. Few and far between: clinical management of rare extranodal subtypes of mature T-cell and NK-cell lymphomas. *Haematologica* 2023;108:3244-3260. doi:10.3324/haematol.2023.282717.
38. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1192-1204. doi:10.1016/S1470-2045(18)30379-6. P
39. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30⁺ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol* 2015;33:3759-3765. doi:10.1200/JCO.2014.60.3787.
40. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28:2365-2372. doi:10.1200/JCO.2009.25.8301
41. Suzuki R. Pathogenesis and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2014;51:42-51. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.11.007
42. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*. 2017;129(17):2437-2442. doi:10.1182/blood-2016-12-756841.
43. Gordon ER, Trager MH, Kwinta BD, Stonesifer CJ, Lee KJ, Adeuyan O, Lapolla BA, Akilov OE, Enz PA, Guenova E, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Quagliano P, Rozati S, Scarisbrick JJ, Litman T, Geskin LJ. Maintenance therapy for CTCL: importance for prevention of disease progression. *Leuk Lymphoma*. 2024 Dec;65(12):1883-1890. doi: 10.1080/10428194.2024.2376164.
44. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Primary cutaneous lymphomas. Version 1.2025. (07/12/2024 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf adresinden ulaşılmıştır).
45. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):909-13. doi: 10.1093/annonc/mdl049.
46. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1781-7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1513.

HODGKİN LENFOMA

Nurgül YAŞAR¹

GİRİŞ

Hodgkin lenfoma (HL), B hücre kökenli nadir bir kanserdir. En yaygın olarak 15 ile 30 yaş arasındaki bireyleri etkiler ve bir diğer pik ise 55 yaş ve üzeri yetişkinlerde görülür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HL'yi iki ana tipe ayırmaktadır: klasik Hodgkin lenfoma ve nodüler lenfosit-predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL)(1). Batı ülkelerinde, klasik HL, HL vakalarının %95'ini oluştururken, NLPHL geri kalan %5'ini oluşturur (2). Ancak Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması (ICC), NLPHL terimini biyolojik ve klinik farklılıklar nedeniyle nodüler lenfosit-predominant B-hücreli lenfoma (NLPBL) olarak değiştirmiştir (3). Klasik HL ise dört alt tipe ayrılır: Nodüler sklerozan klasik HL, mikst hücreli klasik HL, lenfositten fakir klasik HL, lenfositten zengin klasik HL. Klasik HL'nin belirgin özelliklerinden biri, enflamatuvar zemin içinde bulunan Reed-Sternberg hücrelerinin varlığıdır. Buna karşın, NLPHL, Reed-Sternberg hücreleri içermeyen ve patlamış hücreler (popcorn hücreleri) olarak adlandırılan lenfosit-predominant hücrelerle karakterizedir (4).

Son yıllarda tedavi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve bu da HL hastalarının prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Daha etkili te-

davi seçeneklerinin geliştirilmesi, 5 yıllık sağkalım oranlarını dramatik şekilde artırmış ve HL'yi tedavi edilebilir kanserlerden biri haline getirmiştir. HL'nin tedavi oranları o kadar yükselmiştir ki, tedavi kararları genellikle uzun vadeli toksisiteyi yönetmeye odaklanmaktadır. Ancak, klinik çalışmalar hala özellikle ileri evre hastalarda tedavi oranlarını iyileştirmeye odaklanmakta, aynı zamanda tedavi sonrası uzun vadeli yan etkiler de önemli bir konu olarak kalmaktadır (4).

SINIFLANDIRMA

Hodgkin lenfoma sınıflaması Ann Arbor sınıflama sistemi ile yapılır. Bu sistem her evreyi B semptomlarının olup olmamasına göre A ve B alt gruplarına ayırır. B semptomları ise 38°C'nin üzerinde açıklanamayan ateş, aşırı gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasını açıklanamayan bir şekilde kaybetme olarak tanımlanmıştır. Hodgkin Lenfoma (HL) hastaları genellikle üç evreye ayrılır: Erken evre (favorable): evre I-II, hiçbir olumsuz faktör yoktur, erken evre (unfavorable): evre I-II, olumsuz faktörlerden herhangi birinin bulunduğu durumlar (olumsuz faktörler; büyük mediastinal adenopati, birden fazla tutulan nodal bölge, B semptomları, ektranodal tutulum.,

¹ Dr., Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları AD, yasarnergul@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3231-1749

KAYNAKLAR

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140:1229-1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2024 — October 22, 2024. Hodgkin Lymphoma. www.nccn.org [online]
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Research* 1971;31:1860-1861.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:3059-3068. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine* 1998;339:1506-1514. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
- Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:3383-3388. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0910.
- Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1844-1854. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5225.
- Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:3048-3058. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
- Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database of Systematic Review* 2019;9:CD012643. doi: 10.1002/14651858.CD012643.
- Kobe C, Goergen H, Baues C, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132:2273-2279. doi: 10.1182/blood-2018-05-852129.
- Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007;5 Suppl 1:S1-S22; quiz S23-22
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:4508-4514. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4036
- Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1095-1105. doi: 10.1007/s00259-009-1377-5.
- Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 3495-3502(ESMO 4). doi: 10.1200/JCO.2006.07.0482.
- Ferme' C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involvedfield radiation in early-stage Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 1916-1927(ESMO 5). doi: 10.1056/NEJMoa064601.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. *The Lancet* 2012; 379: 1791-1799. 15. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. 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. *The Lancet* 2017; 390: 2790-2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet* 2002; 359: 2065-2071. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016; 101: 474-481. doi: 10.3324/haematol.2015.136408.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. 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. *The Lancet* 2015; 385: 1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
- Eichenauer DA, Plu'tschow A, Fuchs M et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 2857-2862. doi: 10.1200/JCO.2014.60.4363.
- Nogova' L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 434-439. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8869.
- Eichenauer DA, Pluetschow A, Schroeder L et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study

- Group (GHSG). *Blood* 2016; 128: 922. doi: 10.1182/blood-2018-02-83643
26. Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. *European Journal of Haematology Supplement* 2005;68-76. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00458.x
 27. Lynch RC, Sundaram V, Desai M, et al. Utility of routine surveillance laboratory testing in detecting relapse in patients with classic Hodgkin lymphoma in first remission: Results from a large single-institution study. *JCO Oncology Practice* 2020;16:e902-e911. DOI: 10.1200/JOP.19.00733
 28. D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. Andre' et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080.
 29. Ng A, Constine LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Current Problems in Cancer* 2010;34:211-227. doi: 10.1016/j.cuprproblcancer.2010.04.007.
 30. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Annals of Oncology* 2006;17:1749-1760. doi:10.1093/annonc/mdl302.
 31. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:4096-4104. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8268
 32. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:182-192. doi: 10.1093/jnci/94.3.182
 33. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of medicine* 2015;373:2499-2511 doi: 10.1056/NEJMoa1505949
 34. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:1530-1537. doi: 10.1093/jnci/87.20.1530.
 35. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al: Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute* 97:1428-1437, 2005. doi: 10.1093/jnci/dji290.
 36. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, et al: Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Journal of the National Cancer Institute* 102:1874-1878, 2010. doi: 10.1093/jnci/djq443.
 37. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicentre cohort study (MARIBS). *The Lancet* 365:1769-1778, 2005 14. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66481-1.
 38. Warner E, Hill K, Causer P, et al: Prospective study of obreast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology* 29:1664-1669, 2011. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0835
 39. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:2282-2288. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5732.
 40. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2007;57:75-89. doi: 10.3322/canjclin.57.2.75.
 41. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. 2023. *cancer.org* 1.800.227.2345
 42. Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, et al. Late Cardiologic Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)* 2021;14. doi: 10.3390/cancers14010061
 43. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:743-749. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9.
 44. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:3139-3148. doi: 10.1200/JCO.2004.09.109.
 45. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-1886. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405.
 46. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *International Journal of Radiation Oncology biology physics.* doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.021.
 47. Küpeli S, Hazirolan T, Varan A et al. evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma *Journal of clinical* . 2010 Feb 20;28(6):1025-30. doi: 10.1200/JCO.2009.25.2627.
 48. Centers for Disease Control and Prevention vaccine information for Adults 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/index.html>
 49. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(30): 7555-7564. doi: 10.1200/JCO.2005.08.138.
 50. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27(4): 927-943. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70048-7.
 51. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *The Hematology Journal* 2003; 4(2): 116-120. doi: 10.1038/sj.thj.6200248
 52. Anselmo AP, Cartoni C, Bellantuono P, Maurizi-Enrici R, Aboukair N, Ermini M. Risk of infertility in patients

- with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/ MOPP. *Haematologica* 1990; 75(2): 155-158
53. Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996; 78(9): 2020-2024. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y.
 54. van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:2825-2832. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2020. Epub 2007 May 21.
 55. (199) Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematological Oncology* 2007;25:11-15. doi: 10.1002/hon.802
 56. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematological Oncology* 2007;25:11-15. doi: 10.1200/JCO.2005.02.7243
 57. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Annals of Oncology* 2007;18:376-380. doi: 10.1093/annonc/mdl397
 58. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *British Journal of Haematology* 2007;137:545-552. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06598.x

TİROİT VE PARATİROİT TÜMÖRLERİ

Abdussamet ÇELEBİ¹

TİROİT KANSERLERİ

İnsidans ve Epidemiyoloji

Son otuz yılda, dünya genelinde tiroit kanseri insidansında sürekli bir artış gözlenmektedir (1, 2). Avrupa Kanser Kayıtları Veritabanına göre, 2012'de kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat fazla saptanmıştır (yılda 9,3 kadın & 3,1 erkek vaka/100.000 kişi) (1). Bunun aksine tiroit kanserine bağlı beklenen ölüm oranları ise düşüktür (yılda kadınlarda 0,7 ve erkeklerde 0,5 vaka/100.000 kişi) ve bölgesel ve zamansal farklılıklar daha azdır (3).

İnsidanstaki artış diferansiye tiroit kanserlerinin (DTK); özellikle de papiller tiroit kanserlerinin (PTK) daha fazla teşhis edilmesinden kaynaklanmaktadır. Foliküler (FTK), anaplastik (ATK) ve medüller (MTK) tiroit kanserlerinin insidansı ise son 30 yılda nispeten değişmemiştir. Görüntüleme yöntemlerinin ve biyopsi prosedürlerinin (örneğin; ince iğne aspirasyonu [İİA]) artması ve sağlık hizmetlerine erişimin iyileşmesi sayesinde küçük ve klinik olarak belirti vermeyen PKK'lerinin tespiti kolaylaşmıştır (4). Bu aşırı tanı alma (overdiagnosis) durumu, beraberinde aşırı tedaviye de

(overtreatment) neden olmuştur (5). ABD Önlü Hizmetler Görev Gücü'ne (USPSTF) göre, asemptomatik yetişkinlerde tiroit kanseri taramasıyla ilişkili riskler, potansiyel faydalarından daha ağır basabilir (6). Tiroit kanseri yönetiminde daha konservatif, riske uyarlanmış stratejilere (örneğin; aktif izlem) yönelik görüşler giderek artmaktadır (7-10).

DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİ

Takip, Uzun Dönem Sonuçlar ve Sağlık

Takip yöntemleri ve programları (Şekil-1), tümörün histolojik tipine, başlangıç tedavisine, rezidü veya nüks hastalık riskine (Tablo-1) ve tedaviye verilen yanıtlara (Tablo-2) göre değişiklik gösterir. Serum tiroglobulin (Tg) düzeyi takibi ve boyun ultrasonu (US), diferansiye tiroit kanseri (DTK) takibinde ana yaklaşımdır (11). Hastaların takibi ve yönetimi, ilgili sağlık profesyonellerinin multidisipliner bir ekip olarak iş birliği yapmasıyla iyileştirilebilir.

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., abdussametcelebi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6922-1018

- » [99mTc]Tc-sesta-MIBI-SPECT, PK tanısında faydalı olabilir, ancak adenomdan ayırt edemez.
- » PK patoloji raporlaması, 2022 WHO sınıflandırması (5. baskı) ve ICCR şablonuna göre yapılmalıdır.

Takip, Uzun Dönem Sonuçlar ve Sağkalım

Nüks riski, 2-5 yıl içinde yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir (çoğunlukla radikal cerrahi uygulanmayan vakalardan meydana gelmiştir (45,64-67). Laboratuvar takibi olarak ömür boyu her 3 ayda bir, kalsiyum ve paratiroid hormonu (PTH) seviyelerinin ölçümü yapılmalıdır. İlerleyen dönemlerde takip aralıkları 4-6 aya kadar uzatılabilir (67). PTH ve kalsiyum seviyelerinde ilerleyici ve tekrarlayan artışlar, PK nüksünü düşündürür ve nüksün yerini belirlemek için kesitsel görüntüleme (boyun US, BT ve/veya MRI) yapılmalıdır. PK takibinde [99mTc] Tc-sesta-MIBI sintigrafisinin onaylanmış bir rolü bulunmamaktadır. Nüksler ve uzak metastazlar küçük olabilir (<1 cm) veya görüntülemenin çözünürlüğünün altında kalabilir. Bazen PK, agresif ve hızla ilerleyen formlara dönüşebilir ve [99mTc] Tc-sesta-MIBI ile anlamlı düzeyde tutulma özelliğini kaybedebilir. Bu durumlarda, FDG-PET, konvansiyonel görüntülemeyi tamamlayıcı olarak kullanılabilir. CDC73 gen mutasyonunun tespiti, HPT-JT sendromu (alt çene veya üst çenede ossifiye fibromlar, iyi huylu ve/veya kötü huylu uterus tutulumları, böbrek kistleri) ile ilişkili tümörler için periyodik tarama önerilmektedir (47). Etkilenen bireylerin tüm aile üyelerinde genetik test yapılmalıdır. Birinci derece akrabalarda, serum kalsiyum seviyelerinin ölçümü ve boyun ultrasonu ile izlem önerilir.

Öneriler:

- » Yaşam boyu laboratuvar takibi, ilk 2 yıl boyunca her 3-4 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonra ise yılda bir kez kalsiyum ve PTH ölçümü ile yapılmalıdır.
- » Kalsiyum ve/veya PTH seviyelerinde yükselme tespit edilirse, boyun ultrasonu, boyun-toraks-batın BT ve boyun MRI önerilir

- » FDG-PET, özellikle hızla ilerleyen vakalarda ilave olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. European Network of Cancer Registries Factsheets. https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.pdf (12 June 2019, date last accessed).
2. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(11): 646-653.
3. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EURO-CARE-5. *Eur J Cancer* 2017; 77: 140-152.
4. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 614-617.
5. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic"-turning the tide. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2389-2390.
6. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317: 1882-1887.
7. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787-803.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
9. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130(S2): S150-S160.
10. Pacini F, Basolo F, Bellantone R et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(7): 849-876.
11. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018; 7: 86.
12. Giovannella L, Clark PM, Chiovato L et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2): R33-R46.
13. Spencer CA. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3615-3627.
14. Crocetti U, Durante C, Attard M et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008; 18(10): 1049-1053.
15. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A et al. Long-term

- follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1352–1359.
16. Durante C, Montesano T, Attard M et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2748–2753.
 17. Angell TE, Spencer CA, Rubino BD et al. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid* 2014; 24(7): 1127–1133.
 18. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1970–1982.
 19. Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3402–3407.
 20. Grani G, Lamartina L, Cantisani V et al. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect* 2018; 7(1): 1–7.
 21. Lamartina L, Grani G, Biffoni M et al. Risk stratification of neck lesions detected sonographically during the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3036–3044.
 22. Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3590–3594.
 23. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 147–159.
 24. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(5): R185–R202.
 25. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Rev Endocrinol* 2007; 3(2): 112–121.
 26. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 498–505.
 27. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A et al. Postoperative fluorine-18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25(4): 437–444.
 28. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(1): 159–169.
 29. Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 1047–1059.
 30. Terroir M, Borget I, Bidault F et al. The intensity of 18FDG uptake does not predict tumor growth in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(4): 638–646.
 31. Grani G, Ramundo V, Falcone R et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 4981–4989.
 32. Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20(12): 1341–1349.
 33. Durante C, Attard M, Torlontano M et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 4882–4888.
 34. Grani G, Lamartina L, Durante C et al. Follicular thyroid cancer and Hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 500–514.
 35. Iyachi A, Kudo T, Miya A et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011; 21(7): 707–716.
 36. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(4): 534–542.
 37. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B et al. 2012 European Thyroid Association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 1; 216–231.
 38. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567–610.
 39. Calcitonin A. Carcinoembryonic Antigen Doubling Time Calculator; <https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/> (12 June 2019, date last accessed).
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247.
 41. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 64–71.
 42. Treglia G, Rufini V, Salvatori M et al. PET imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma. *Int J Mol Imaging* 2012; 2012: 1.
 43. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vázquez R et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(12): 2004–2013.
 44. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C et al. Receptor

- radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19(1): 65–71.
45. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736-1741.
 46. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32(4):676-680.
 47. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*. 2017;38(12):1621-1648.
 48. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1722-1729.
 49. Wilkins BJ, Lewis JS Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol*. 2009;3(2):140-149.
 50. Rubin MR, Bilezikian JP, Birken S, et al. Human chorionic gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):469-474.
 51. Christakis I, Vu T, Chuang HH, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol*. 2017;95:82-88.
 52. Carral F, Jiménez AI, Tomé M, et al. Safety and diagnostic performance of parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate in suspicious parathyroid adenomas. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(7):481-488
 53. Shah KS, Ethunandan M. Tumour seeding after fine-needle aspiration and core biopsy of the head and neck—a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(3):260-265.
 54. Hu Y, Zhang X, Wang O, et al. The genomic profile of parathyroid carcinoma based on whole-genome sequencing. *Int J Cancer*. 2020;147(9):2446-2457.
 55. Petranovic Ovcaricek P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2801-2822.
 56. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89.
 57. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours. *Endocrine tumours*. 2022. Available at <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/#>. Accessed May 12, 2023.
 58. Williams MD, DeLellis RA, Erickson LA, et al. Pathology data set for reporting parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasm: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol*. 2021; 110:73-82.
 59. Erickson LA, Jin L, Papotti M, et al. Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):344-349.
 60. Nacamuli R, Rumore GJ, Clark G. Parathyroid carcinosarcoma: a previously unreported entity. *Am Surg*. 2002;68(10):900-903.
 61. Cetani F, Banti C, Pardi E, et al. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect*. 2013;2(4):186-195.
 62. Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight*. 2017;2(6): e92061.
 63. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):113-129.
 64. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3679-3686.
 65. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985- 1995: a national cancer data base report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538-544.
 66. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1000 patients: a population-level analysis. *Surgery*. 2014;156(6): 1622-1629.
 67. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery*. 2014;156(5):1132-1144.
 68. Sabra MM, Sherman EJ, Tuttle RM. Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer* 2017; 123(15): 2955–2964.
 69. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
 70. Grani G, Lamartina L, Durante C et al. Follicular thyroid cancer and Hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 500–514.
 71. Moon S, Song YS, Kim YA et al. Effects of coexistent BRAF(V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27(5): 651–660.
 72. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(5): 411–417.
 73. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupe'rin A et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 239–24
 74. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247.

ADRENOKORTİKAL KARSİNOM

Yıldız GARİP BİLEN ¹

GİRİŞ

Adrenokortikal karsinom (ACC) insidansı genel popülasyonda 1 milyon kişi-yılda 1-2 vaka kadar olup kadınlarda erkeklere oranla 1,5 kat daha sık görülür (1). ACC, konjenital (Beckwith-Wiedemann sendromu) ve/veya kalıtsal (Li-Fraumeni sendromu, MEN1, Gardner sendromu, Lynch sendromu) durumlar dışında hemen hemen her zaman sporadiktir. ACC vakalarının yalnızca az bir kısmında patojenik sürücü mutasyonlar olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında düzensiz hücre döngüsü ve apoptoz yolları (p53 ve Rb), bozulmuş kromatin ve DNA tamiri (mismatch ve çift sarmallı DNA onarımı ile TERT aşırı ekspresyonu veya telomerlerin alternatif uzaması), değişmiş adrenokortikal farklılaşma, sinyal yolu aktivasyonu (WNT- β -katenin sinyalizasyonu ve ayrıca cAMP ve MAP kinaz yolları) yer almaktadır (2).

TANI

Tanı aşamasında dört durumun değerlendirilmesi önerilmektedir (3):

1. Hormonal değerlendirme: Cushing sendromu, feokromasitoma, hiperaldosteronizm ve hiperandrojenizm araştırılmalıdır. ACC'nin

prognozunun potansiyel olarak zayıf olması nedeniyle tanının hızla konulması kritik öneme sahiptir. Cerrahi şansı olan bir hastada hormonal değerlendirme mümkün olduğunca hızlı yapılmalıdır. Ameliyat edilmesi planlanan hastalar operasyon öncesi mutlaka özellikle feokromositoma açısından değerlendirilmelidir.

2. Tümör sendromu (karın kitlesi, birincil veya uzak metastazlarla ilişkili ağrı veya kompresyon belirtileri)
3. Genetik durum: Genetik bir sendromu düşündürecek bulgular varsa
4. Muhtemel metastatik olan başka bir kanserin varlığı değerlendirilmelidir

GÖRÜNTÜLEME

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

ACC çoğunlukla > 4 cm, heterojen (nekroz alanları dahil) ve/veya BT'de kendiliğinden >10 HU (Hounsfield unit) yoğunluk gösterir (duyarlılık %97, özgüllük %52). Kontrast enjeksiyonundan sonra mutlak washout < %60 (duyarlılık %88 ve özgüllük %89) ve bağlı washout < %40 (duyarlılık %100 ve özgüllük %100) malignite şüpheli bir lezyonu gösterir (4).

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ygariplibilen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2665-0522

KAYNAKLAR

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099. Epub 2020 Aug 27. Erratum in: *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):631. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.006.
2. Crona J, Beuschlein F. Adrenocortical carcinoma - towards genomics guided clinical care. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Sep;15(9):548-560. doi: 10.1038/s41574-019-0221-7.
3. Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract.* 2020 Nov;26(11):1366-1383. doi: 10.4158/DSCR-2020-0567
4. Thomas AJ, Habra MA, Bhosale PR, et al. Interobserver agreement in distinguishing large adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas on computed tomography. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Nov;43(11):3101-3108. doi: 10.1007/s00261-018-1603-3.
5. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep;43(9):1740-1745. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.009.
6. Tissier F, Aubert S, Leteurtre E, et al. Adrenocortical tumors: improving the practice of the Weiss system through virtual microscopy: a National Program of the French Network INCa-COMETE. *Am J Surg Pathol.* 2012 Aug;36(8):1194-201. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825a6308.
7. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 Mar;13(3):202-6. doi: 10.1097/0000478-198903000-00004
8. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2004 Jul;12(3):231-43. doi: 10.1177/106689690401200304.
9. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, et al. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol.* 2015 Mar;46(3):404-10. doi: 10.1016/j.humpath.2014.11.015.
10. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. ENSAT network. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015 Oct;26(10):2119-25. doi: 10.1093/annonc/mdv329.
11. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, et al. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg.* 2022 Oct 1;157(10):870-877. doi: 10.1001/jamasurg.2022.3544.
12. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun.* 2023;37:100759. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100759.
13. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc.* 2021 May 3;5(Suppl 1):A166-7. doi: 10.1210/jendso/bvab048.336.
14. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4501-4. doi: 10.1210/jc.2006-1007.
15. Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):192-7. doi: 10.1210/jc.2012-2367.
16. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4323-4332. doi: 10.1210/jc.2017-01624.
17. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3495-503. doi: 10.1210/jc.2012-1419.
18. Bedrose S, Miller KC, Altameemi L, et al. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020 Jul;8(2):e001009. doi: 10.1136/jitc-2020-001009.
19. Grisanti S, Filice A, Basile V, et al. Treatment With 90Y/177Lu-DOTATOC in Patients With Metastatic Adrenocortical Carcinoma Expressing Somatostatin Receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz091. doi: 10.1210/clinem/dgz091.
20. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):1055-65. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.062.

PRİMERİ BİLİNMEYEN KANSER

Buket ŞAHİN ÇELİK¹

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Primeri Bilinmeyen Metastatik Kanserler (PBMK) başvuruda primer tümör bölgesinin yapılan tüm detaylı muayene ve tetkiklere rağmen saptanamadığı metastatik hastalık olarak tanımlanmaktadır.

PBMK, tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturan yaygın bir rahatsızlıktır (1).

Yıllık görülme insidansı 100000'de 7-12'dir. En sık görülen kanserler sıralamasında 7-8. sırada yer alırken, en sık ölüme neden kanserler sıralamasında 4. sırada yer alır.

Ortalama tanı yaşı 60-65'dir. Çocuklarda tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur (2)

PBMK'de en sık rastlanan bulgular (3)

- » Ağrı % 80
- » Karaciğerde kitleler ve diğer abdominal bulgular % 40
- » Lenfadenopati % 20
- » Kemik ağrısı, patolojik kırıklar % 15
- » Respiratuar bulgular % 15
- » CSN anormallikleri % 5
- » Kilo kaybı % 5
- » Cilt nodülleri % 2

TANI

PBMK'de İlk Tanısal Değerlendirme

- » Anamnez Kapsamlı fizik muayene Ø Kadın ve erkekte deri, tiroid ve lenf nodları Ø Kadınlarda meme ve pelvis Ø Erkeklerde testis ve prostat
- » Laboratuvar ve görüntüleme testleri Ø Tam kan sayımı Ø Biyokimya Ø Tümör markırları Ø TİT ve gaitada gizli kan Ø Toraks, abdomen, pelvis BT veya MRI Ø Mamografi ve ultrasonografik çalışmalar Ø PET-CT Ø Endoskopi, bronkoskopi

Tanı İçin Sonraki Basamaklar

Işık Mikroskopi

Histopatolojik inceleme için bakılan ışık mikroskopisine göre aşağıdaki dört kategoriden birine sınıflandırılır.

- » Adenokarsinom.
- » Skuamöz hücreli karsinom
- » Nöroendokrin tümörler, iyi veya kötü farklılaşmış olabilir
- » Çoğu histolojik incelemede karsinom olarak tanınan, zayıf farklılaşmış tümörler.

¹ Dr., Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, shnbuket87@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-0816-5397

Tablo 2

		Hikaye ve Fizik Muayene	Görüntüleme
Kolon Kanseri	Evre I		Kolonoskopi, cerrahiden 1 yıl sonra <ul style="list-style-type: none"> Eğer ileri adenoma varsa, 1 yıl içinde tekrarlanır Eğer ileri adenoma yoksa, 3 yıl içinde tekrarlanır, ardından her 5 yılda bir yapılır
	Evre II-III	Her 3-6 ayda bir, 2 yıl boyunca; ardından her 6 ayda bir toplam 5 yıl boyunca takip <ul style="list-style-type: none"> CEA (Karsinoembriyonik Antijen) her 3-6 ayda bir, 2 yıl boyunca; ardından her 6 ayda bir toplam 5 yıl boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> C/A/P CT ameliyattan sonra 6-12 ayda bir, toplam 5 yıl boyunca Eğer tam preoperatif kolonoskopi yapılmamışsa, ameliyattan 3-6 ay sonra kolonoskopi
	Evre IV	İlk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir öykü ve fizik muayene İlk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir CEA testi	<ul style="list-style-type: none"> C/A/P CT 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir kez, sonra toplam 5 yıl boyunca 6-12 ay boyunca bir kez Eğer preoperatif kolonoskopi yapılmamışsa, ameliyattan 3-6 ay sonra kolonoskopi
Baş ve Boyun Kanseri Primeri bilinmeyen, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom supraklaviküler bölge dışında baş-boyun bölgesinde bir veya daha fazla lenf nodunda skuamöz hücreli karsinom varlığı		<ul style="list-style-type: none"> 1. yıl: Her 1-3 ayda bir 2. yıl: Her 2-6 ayda bir 3.-5. yıl: Her 4-8 ayda bir 5 yıldan sonra: Her 12 ayda bir 	Tedavi sonrası asemptomatik (belirtsiz) hastalarda rutin görüntülemenin sıklığı veya yöntemiyle ilgili evrensel olarak kabul edilmiş bir kılavuz bulunmamaktadır ve uygulamalar kurumdan kuruma büyük ölçüde farklılık göstermektedir. <p>Eğer tedavi sonrası 3. ayda yapılan FDG-PET/CT sonucu negatifse, belirtileri olmayan ve muayenesi normal olan hastalarda ek rutin görüntülemenin anlamlı bir fayda sağladığını destekleyen veri yoktur.</p>

KAYNAKLAR

- Rassy E, Havlidir N. Primeri bilinmeyen kanserlerin görülme sıklığında şu anda azalma var. *Caner Epidemiol* 2019; 61:139.
- Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Bilinmeyen birincil yerleşimli kanserlerde sağkalım: yerleşim yeri ve histolojiye göre popülasyona dayalı analiz. *Ann Oncol* 2012; 23:1854.
- Stella GM et al. *J Trans Med.* 2012; 10: 1-11 P
- Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Primeri bilinmeyen kanserlerde anahtarlama ölçütleri: Otopside mikrodiziye. *Eur J Cancer* 2007; 43:2026.
- Stella GM et al. *J Trans Med.* 2012; 10: 1-11 Oien KA and Dennis JL. *Ann Oncol.* 2012; 23: 271-7 Pavlidis N et al. *Critic Rev Oncol Hematol.* 2012; 84: 85-92
- Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. Bilinmeyen bir primer tümörden kaynaklanan servikal lenf nodu metastazlarında florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografinin rolü. *Kanser* 2004; 101:2641.
- Reinert CP, Sekler J, la Fougère C, ve diğerleri. Primer kanseri bilinmeyen hastalarda PET/BT'nin klinik yönetime etkisi - PET/BT kayıt çalışması. *Eur Radiol* 2020; 30:1325.
- Hainsworth JD, Greco FA. Bilinmeyen primer yerleşimli karsinomlu hastalarda gen ekspresyon profili: translatiyonel araştırmadan standart bakıma. *Virchows Arch* 2014; 464:393.
- Krämer A, Bochtler T, Pauli C, ve diğerleri. Bilinmeyen primerin olumsuz kanserinde hastalık kontrolünden sonra moleküler olarak yönlendirilen tedavi ile kemoterapinin karşılaştırılması (CUPISCO): açık etiketli, randomize, faz 2 çalışma. *Lancet* 2024; 404:527.
- Culine S, Kramar A, Saghatchian M et al. Development

- and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679–4683.
11. Natoli C et al. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1816: 13-24
 - Symons J. *Bri J Nur*. 2008; 17; 1160-4 Hainsworth JD and Greco FA. *N Eng J Med*. 1993; 329: 257-63
 12. Pentheroudakis G et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119: 1-11 Barton SR et al. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2099-106 Masinghe SP et al.
 13. *Clin Oncol (R Col Radiol)* 2011; 23: 95-100 Vlastos G et al. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 425-31
 14. Pentheroudakis G et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119: 1-11
 15. Gentile PS, Carloss HW, Huang TY, ve diğerleri. Primer akciğer kanserini taklit eden yaygın prostat kansinomu. İmmünodiagnostik çalışmalar için endikasyonlar. *Kanser* 1988; 62:711.
 16. Tell DT, Khoury JM, Taylor HG, Veasey SP. Prostat kanserinden kaynaklanan atipik metastaz. Prostat spesifik antijen için immünoperoksidaz tekniğinin klinik faydası. *JAMA* 1985; 253:3574.
 17. Pavlidis N et al. *Critic Rev Oncol Hematol*. 2012; 84: 85-92 Kaprealian T and Yom SS. Eds Hansen EK and Roach III M. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology* 2. ed. 2010: 197-211
 18. Dauplat J, Le Bouëdec G, Pomel C, Scherer C. İleri evre over kanserinde sitoredüktif cerrahi. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:42.
 19. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, ve diğerleri. Kadınlarda primer yeri bilinmeyen peritoneal karsinomatozis. Adenokarsinomun ayırt edici bir alt kümesi. *Ann Intern Med* 1989; 111:213.
 20. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, ve diğerleri. Ekstraovarian peritoneal seröz papiller karsinom: overin papiller adenokarsinomuyla vaka-kontrol retrospektif karşılaştırması. *Gynecol Oncol* 1993; 50:347.
 21. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Kolon kanseri profil değiştiren paradigması ve ortaya çıkan tanımlarla bilinmeyen primer karsinom. *Lancet Oncol* 2008; 9:596.
 22. Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, ve diğerleri. Gastrointestinal profili olan bilinmeyen primer karsinom: Bu olumlu alt grup için immünohistokimya ve sağkalım verileri. *Int J Clin Oncol* 2014; 19:479.
 23. Rassy E, Parent P, Lefort F, ve diğerleri. Primeri bilinmeyen kanserlerde yeni yükselen varlıklar: Gerçek bir terapötik fayda var mı? *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 147:102882.
 24. Pillai R, Deeter R, Rigl CT, ve diğerleri. Formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş örneklerde tümör tanımlaması için mikrodizi tabanlı bir gen ekspresyon testinin doğrulanması ve tekrarlanabilirliği. *J Mol Diagn* 2011; 13:48.
 25. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, ve diğerleri. Tümör doku kökenini teğhis etmek için ikinci nesil mikroRNA tabanlı bir test. *Onkolog* 2012; 17:801.
 26. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR ve diğerleri. Bilinmeyen birincil yerleşimli karsinomlu hastalarda köken dokusunu ve doğrudan bölgeye özgü tedaviyi tahmin etmek için moleküler gen ekspresyon profili: Sarah Cannon araştırma enstitüsünün prospektif bir denemesi. *J Clin Oncol* 2013; 31:217.
 27. Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer* 2004; 101:2006.
 28. Abraham J, Heimberger AB, Marshall J, ve diğerleri. Tümör tipini doğru bir şekilde tahmin etmek için 77.044 genomik ve transkriptomik profil kullanan makine öğrenimi analizi. *Transl Oncol* 2021; 14:101016.
 29. Liu X, Zhang X, Jiang S, ve diğerleri. Primeri bilinmeyen kanserli hastalarda 90 gen ekspresyon testi ile yönlendirilen bölgeye özgü tedavi ile ampirik kemoterapinin karşılaştırılması (Fudan CUP-001): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet Oncol* 2024; 25:1092.
 30. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN). NCCN onkoloji klinik uygulama kılavuzları. Şurada mevcuttur: <https://www.nccn.org/> (Erişim tarihi 05 Eylül 2024).
 31. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, ve diğerleri. EAU prostat kanseri yönergeleri. Bölüm II: İleri, tekrarlayan ve kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisi. *Eur Urol* 2014; 65:467.

BULANTI VE KUSMA

Semra TAŞ¹

GİRİŞ

Kusmanın Patofizyolojisi

Kusma, beyinde medulla oblongatanın dorsal kısmında bulunan kusma merkezi ve kemoreseptör trigger zon(KTZ) tarafından düzenlenir. Kusma merkezi area postrema bölgesindedir. Duyusal, görsel ve işitsel olarak iç kulak ve gastrointestinal sistemden uyarı alır. KTZ, 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) ve dopamin D2 reseptörleri bakımından zengindir. Kan beyin bariyeri tarafından korunmadığı için uyarıcı maddeler endotelden kolayca geçerek kusmayı başlatabilir. Bu merkez; elektriksel uyarılara, intravenöz opioidlere ve dopamin agonistlerine duyarlıdır. Ayrıca kemoterapötik ilaçlar, toksinler, radyasyon gibi etkenlerle uyarılabilen kemoreseptörler bakımından da zengindir (1,2,3).

Afferent impulslar nükleus traktus solitarius (NTS) ile kusma merkezine iletilir. Bulantı ve kusma reseptörlerinin aktivasyonu, kusma merkezine ulaşan nöral yollar ile emezis tetiklenir. GIS'den çıkan nöronal yollar IX ve X. kranial sinirlerin afferent lifleri ile devam eder. Bu afferent liflerdeki mekanoreseptörlerin uyarılması ile kusma tetiklenir. Vestibüler sistem kaynaklı bulantı ve

kusmada hareket, labirintit ya da opioid gibi ajanların kullanımı ile kusma merkezi aktive olur. H1 ve M1 reseptörlerinin uyarılması ile histamin ve asetilkolin üzerinden kusma süreci tetiklenir (4).

Kusma merkezi aktifleştiği zaman, merkezden çıkan efferent motor yollar kusmayı tetikler. Bu efferent yollar;

- » V, VII, IX, X ve XII. kranial sinir yolları boyunca üst gastrointestinal yola,
- » Vagal ve sempatik sinir lifleri ile alt gastrointestinal(GI) yola,
- » Spinal sinir lifleri ile diyafram ve abdominal kaslara ulaşırlar.

KTZ, kusma merkezi ve GI yol birçok reseptöre sahiptir. Bu reseptörlerin kemoterapötik ajanlar veya metabolitleri tarafından aktive edilmesi ile kemoterapi kaynaklı kusma meydana gelir. Kusmada rol oynayan başlıca nöroreseptörler 5-HT3 ve dopamin reseptörleridir; 5-HT3 reseptörleri akut kusma ile ilişkilidir (1,5,6). Diğer reseptörler arasında asetilkolin, kortikosteroid, histamin, kanabinoid, opioid ve beyin kusma ve vestibüler merkezlerinde bulunan nörokinin-1 (NK1) reseptörleri bulunur (7). NK1 reseptörleri gecikmiş kusma ile ilişkilidir (1). Belirli bir dozda kullanıldığında, her ajan baskın bir reseptör tipini bloke

¹ Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD., semratasdr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9441-9210

masıyla bu oran eski çalışmalara kıyasla azalmıştır (23). Beklentisel bulantı ve/veya kusmayı tedavi etmenin en etkili yolu, tedavinin her döngüsünde optimum antiemetik tedavi uygulamaktır.

Yoga, bilişsel dikkat dağıtma, gevşeme egzersizleri, hipnoz, ve sistematik duyarsızlaştırma dahil davranışsal terapi seçenekleri ile akupunktur ve lorazepam önerilen tedavi seçenekleridir (83-86). Beklenti emezisi olan hastalarda tedaviden önceki gece lorazepam (0,5 ila 1 mg PO) başlanıp ertesi gün antikanser tedavi başlamadan 1 ila 2 saat önce uygulanabilir. Gerekirse bu doz kademeli olarak artırılabilir. Lorazepam tedavisini azaltırken veya keserken doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Solunum depresyonu riskinin artması nedeniyle planlı opioid alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SONUÇ

Minimal veya düşük kusma riski taşıyan antikanser ajanlar içeren tedavi rejimlerinde antiemetiklerin olası yan etkilerinden kaçınmak, ilaç-ilaç etkileşimlerini azaltmak ve gereksiz maliyeti önlemek için antiemetiklerin aşırı kullanımından kaçınılmalıdır.

Bazı düşük kusma riskli parenteral ajanlar veya bazı orta ila yüksek kusma riskli oral ajanlarla tedavilerde, rutin antiemetik premedikasyon gerekli olmayabilir; bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı uygundur.

Antikanser ajanların emetojenik sınıflandırması kullanılarak antiemetiklerin gereksiz yere tüketimi azaltılmalıdır. Çalışmalar antiemetiklerin eşit derecede etkili olduğunu gösterse de tedaviye yanıtta bireysel farklılıklar olabilir.

Oral ve parenteral 5-HT3 antagonistleri uygun dozlarda kullanıldığında eşdeğer etkinliğe sahiptir (23,71). Ondansetron, granisetron ve dolasetron akut kusmayı önlemede etkilidir ancak gecikmiş kusma için daha az etkili görünmektedir.

Gecikmiş kusmanın önlenmesinde en önemli ajan nörokinin-1 reseptör antagonistleri, kortikos-

teroidler özellikle deksametazon ve daha yakın zamanda önerilen olanzapin olmuştur. Bazı gecikmiş kusma durumlarında etkili olabilecek ek ajanlar arasında metoklopramid ve 5-HT3 reseptör antagonistleri de bulunur.

Beklenti emezisinin önlenmesine yönelik birincil yaklaşım, ilk kemoterapi döngüleriyle başlayarak antikanser tedavi ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesidir. Beklenti emezisi gelişen hastalar için davranış terapisi ve/veya bezodiazepinler önerilen diğer seçeneklerdir.

KAYNAKLAR

1. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-1367.
2. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:32-43.
3. American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001;120:261-263.
4. Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
5. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193-230.
6. Seigel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med* 1981;95:352-359.
7. Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143-166.
8. Chow R, Chiu L, Navari R, et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24:1001-1008.
9. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19:807-813.
10. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3:1379-1384.
11. Roila F, Boschetti E, Tonato M, et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238-242.
12. Moher D, Arthur AZ, Pater JL. Anticipatory nausea and/or vomiting. *Cancer Treat Rev* 1984;11:257-264.

13. Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Invest* 1988;6:329-336.
14. Morrow GR. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1984;2:1170-1176.
15. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20-28.
16. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-3261.
17. Feyer PC, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009. *Support Care Cancer* 2011;19 Suppl 1:S5-14.
18. Harding R, Young R, Anno G. Radiotherapy-induced emesis. In: Andrews P, Sanger G, eds. *Emesis in Anti-Cancer Therapy*. London: Chapman & Hall Medical; 1993:163-178.
19. Urba S. Radiation-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:60-65.
20. Maranzano E, Feyer P, Molassiotis A, et al. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76:227-233.
21. McKenzie E, Zaki P, Raman S, et al. Radiation-induced nausea and vomiting: a comparison between MASCC/ESMO, ASCO, and NCCN antiemetic guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27:783-791.
22. Salvo N, Doble B, Khan L, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:408-417.
23. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v232-243.
24. Galli JA, Sawaya RA, Friedenber FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;4:241-249.
25. Sakamoto A, Takayama H, Mamiya K, Koizumi T. Opioid withdrawal presenting only nausea during tapering of oxycodone after celiac plexus block: a case report. *Ann Palliat Med* 2016;5:67-70.
26. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-109.
27. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19 Suppl 1:S43-47.
28. Herrstedt J, Dombernowsky P. Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101:143-150.
29. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:613-620.
30. Riviere A. Dose finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. The Granisetron Study Group. *Br J Cancer* 1994;69:967-971.
31. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15:1023-1033.
32. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006272.
33. Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19:823-832.
34. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011;19:1609-1617.
35. Howell J, Smeets J, Drenth HJ, Gill D. Pharmacokinetics of a granisetron transdermal system for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:223-231.
36. Seol YM, Kim HJ, Choi YJ, et al. Transdermal granisetron versus palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, randomized, open-label, cross-over, active-controlled, and phase IV study. *Support Care Cancer* 2016;24:945-952.
37. Doggrel SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for ondansetron, an antiemetic commonly used for nausea linked to cancer treatment and following anaesthesia. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:421-431.
38. United States Food and Drug Administration. Anzemet (dolasetron mesylate): Drug safety communication - reports of abnormal heart rhythms. 2010.
39. Brygger L, Herrstedt J, Academy of Geriatric Cancer R. 5-Hydroxytryptamine3 receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1407-1422.
40. United States Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New information regarding qt prolongation with ondansetron (zofran). 2012.
41. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT3-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-2303.
42. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-1449.
43. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-124.

44. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998;55:173-189.
45. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer* 2005;104:864-868.
46. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-4119.
47. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America.
48. Ottoboni T, Keller MR, Cravets M, et al. Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant IV) and fosaprepitant in healthy subjects: a Phase I, open-label, randomized, two-way crossover evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:429-435.
49. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495-1501.
50. Chau E, Lundberg J, Phillips G, et al. Updated report on incidence of infusion-site reactions associated with peripheral intravenous administration of fosaprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1053-1057.
51. Leal AD, Kadakia KC, Looker S, et al. Fosaprepitant-induced phlebitis: a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer* 2014;22:1313-1317.
52. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-1346.
53. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34:381-386.
54. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328-1333.
55. Schwartzberg LS, Rugo HS, Aapro MS. New and emerging therapeutic options for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015;13:3-13, 11; quiz 12 p following 14.
56. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1071-1078.
57. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:1079-1089.
58. Clinical Trial *J Clin Oncol* 1998 Sep;16(9):2937-42. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.2937. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research No authors list PMID: 9738561 DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2937
59. Clinical Trial *J Clin Onco* 2004 Feb 15;22(4):725-9. doi: 10.1200/JCO.2004.09.040. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide.
60. Yu H, Chen J, Zhou Y, et al. Impact of prophylactic dexamethasone on the efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy in patients with advanced Non-Squamous Non-Small-Cell lung cancer. *Int Immunopharmacol* 2023;125:111138.
61. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010;81:617-622.
62. Nakashima K, Murakami H, Yokoyama K, et al. A phase II study of palonosetron, aprepitant, dexamethasone and olanzapine for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:840-843.
63. Mukhopadhyay S, Dutta P, Banerjee S, et al. Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study. *Future Oncol* 2021;17:2041-2056.
64. Zhou JG, Huang L, Jin SH, et al. Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT₃ RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ESMO Open* 2020;5:e000621.
65. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2018;23:382-388.
66. Chiu L, Chow R, Popovic M, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2016;24:2381-2392.
67. Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 10111.

68. Chow R, Herrstedt J, Aapro M, et al. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review, meta-analysis, cumulative meta-analysis and fragility assessment of the literature. *Support Care Cancer* 2021;29:3439-3459.
69. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, et al. British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:161-165.
70. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. U.S. Food & Drug Administration;
71. American Society of Clinical O, Kris MG, Hesketh PJ, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-2947.
72. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial. *Cancer* 1987;60:2816-2822.
73. James A, Nair MM, Abraham DS, et al. Effect of lorazepam in reducing psychological distress and anticipatory nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8:112-115.
74. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:138-148.
75. Kawanishi C, Onishi H, Kato D, et al. Unexpectedly high prevalence of akathisia in cancer patients. *Palliat Support Care* 2007;5:351-354.
76. Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department. *J Emerg Med* 2010;39:330-336.
77. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;319:623-626.
78. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-142.
79. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9:188-195.
80. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-1577.
81. Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:104-108.
82. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014;722:172-179.
83. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13:117-121.
84. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2005;23:7188-7198.
85. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982;307:1476-1480.
86. Redd WH, Andrykowski MA. Behavioral intervention in cancer treatment: controlling aversion reactions to chemotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:1018-1029.

AĞRI

Serkan YAŞAR¹

GİRİŞ

Kanser tedavisinde sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte, sürveyans dönemi hasta yönetiminin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Sürveyans sürecinde temel amaç, hastalığın nüksünü erken tespit etmek, tedavi komplikasyonlarını izlemek ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Bu dönemde hastalar arasında sık görülen ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren klinik sorunlardan biri ağrıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, etkili ağrı yönetiminin hastaların tedaviye uyumunu ve genel prognozunu da olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır (1). IASP, kansere bağlı kronik ağrıyı ise, birincil kanserin kendisinin veya metastazlarının neden olduğu (kronik kanser ağrısı) ya da kanser tedavisi sonrasında ortaya çıkan (kanser tedavisi sonrası kronik ağrı) kronik ağrı olarak ifade etmektedir (2). Bir meta-analiz, kanser tedavisi gören hastaların %59'unda, ileri evre hastalığı olan hastaların %64'ünde ve küratif tedavi sonrasında hastaların %33'ünde ağrı bildirildiğini ortaya koymuştur. Kanser tedavisi gören hastalar ile hastalığın ileri

veya terminal evresindeki hastalar arasında ağrı yaygınlığı açısından bir fark bulunamamıştır (3). Dindirilemeyen ağrı, hastaların rahatlığını engeller ve aktivitelerini, motivasyonlarını, aile ve sosyal çevresiyle olan etkileşimlerini ve genel yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkiler. Kronik ağrının nedenleri bu popülasyonda çeşitlidir ve hem yaygınlık hem de şiddet kanser türüne, hastalığın evresine ve yaygınlığına, önceki tedaviye, eşlik eden hastalıklara ve diğer faktörlere göre değişir. Ağrı, pankreas (%44) ve baş ve boyun kanseri (%40) gibi belirli kanser türlerinde yüksek bir yaygınlığa sahiptir (4).

Tedaviyi tamamlayan kanser hastalarında kronik ağrı gelişimini etkileyen faktörler arasında kemoterapiye bağlı periferik nöropati, radyasyona bağlı brakial pleksopati, radyasyona bağlı kronik pelvik ağrı ve cerrahi sonrası ağrı yer almaktadır (5).

Onkolojide, yaşam kalitesi ve sağkalımın, erken ve etkili palyatif bakım, özellikle ağrı yönetimi ile bağlantılı olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır (6). Kanserle ilişkili ağrı, yalnızca hastalığın ilerlemesi veya nüksünün bir belirtisi olmakla kalmaz; aynı zamanda önceki tedavilerin yan etkileri, komorbiditeler ve psikososyal faktör-

¹ Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drserkanyasar1522@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1465-4131

KAYNAKLAR

- Bennett, M.I., et al., *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain*. Pain, 2019. **160**(1): p. 38-44.
- Raja, S.N., et al., *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*. Pain, 2020. **161**(9): p. 1976-1982.
- Van den Beuken-van Everdingen, M., et al., *Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years*. Annals of oncology, 2007. **18**(9): p. 1437-1449.
- Burton, A.W., et al., *Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier*. Pain Medicine, 2007. **8**(2): p. 189-198.
- Sun, V., et al., *Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship*. Journal of Cancer Survivorship, 2008. **2**: p. 65-71.
- Grudzen, C.R., et al., *Emergency department-initiated palliative care in advanced cancer: a randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2016. **2**(5): p. 591-598.
- Laird, B.J., et al., *Are cancer pain and depression interdependent? A systematic review*. Psycho Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer, 2009. **18**(5): p. 459-464.
- Paolucci, T. and V.M. Saraceni, *Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions*. Journal of pain research, 2016: p. 177-186.
- Fallon, M., *Neuropathic pain in cancer*. British journal of anaesthesia, 2013. **111**(1): p. 105-111.
- Caraceni, A. and S.M. Weinstein, *Classification of cancer pain syndromes*. Oncology (Williston Park, NY), 2001. **15**(12): p. 1627-40, 1642; discussion 1642.
- Schaible, H.-G. and F. Richter, *Pathophysiology of pain*. Langenbeck's archives of surgery, 2004. **389**: p. 237-243.
- Fong, A. and S.A. Schug, *Pathophysiology of pain: a practical primer*. Plastic and reconstructive surgery, 2014. **134**(4S-2): p. 8S-14S.
- Rowe, J.M., et al., *Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*. Annals of Internal Medicine, 1994. **120**(2): p. 143-158.
- Péus, D., N. Newcomb, and S. Hofer, *Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation*. BMC medical informatics and decision making, 2013. **13**: p. 1-7.
- Caraceni, A., et al., *Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care*. Journal of pain and symptom management, 2002. **23**(3): p. 239-255.
- Ngamkham, S., et al., *The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review*. Pain Management Nursing, 2012. **13**(1): p. 27-51.
- Van Herk, R., et al., *Observation scales for pain assessment in older adults with cognitive impairments or communication difficulties*. Nursing Research, 2007. **56**(1): p. 34-43.
- Jackson-Koku, G., *Beck depression inventory*. Occupational medicine, 2016. **66**(2): p. 174-175.
- Bech, P., et al., *The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression Study using Rasch analysis*. Psychiatry research, 2014. **217**(3): p. 226-232.
- Stern, A.F., *The hospital anxiety and depression scale*. Occupational medicine, 2014. **64**(5): p. 393-394.
- Wiffen, P.J., et al., *Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(7).
- Derry, S., et al., *Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(7).
- Straube, C., et al., *Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(9).
- Wiffen, P.J., S. Derry, and R.A. Moore, *Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(5).
- Caraceni, A., et al., *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*. The lancet oncology, 2012. **13**(2): p. e58-e68.
- Klepstad, P., S. Kaasa, and P.C. Borchgrevink, *Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review*. Palliative medicine, 2011. **25**(5): p. 424-430.
- Paice, J.A., et al., *Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2023. **41**(4): p. 914-930.
- Swarm, R.A. and M. Dans, *NCCN frameworks for resource stratification of NCCN guidelines: adult cancer pain and palliative care*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2018. **16**(5S): p. 628-631.
- Fallon, M., et al., *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology, 2018. **29**: p. iv166-iv191.
- Bennett, M.I., A.-M. Bagnall, and S.J. Closs, *How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis*. PAIN®, 2009. **143**(3): p. 192-199.
- Bennett, M.I., *Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review*. Palliative medicine, 2011. **25**(5): p. 553-559.
- Guan, J., S. Tanaka, and K. Kawakami, *Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for treatment of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. The Clinical journal of pain, 2016. **32**(8): p. 719-725.
- Cantarero-Villanueva, I., et al., *Effectiveness of water physical therapy on pain, pressure pain sensitivity, and myofascial trigger points in breast cancer survivors: a randomized, controlled clinical trial*. Pain Medicine, 2012. **13**(11): p. 1509-1519.
- Wood, H., et al., *Updates in palliative care-overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain*. Clinical medicine, 2018. **18**(1): p. 17-22.
- Eilami, O., et al., *The effect of religious psychotherapy emphasizing the importance of prayers on mental health and pain in cancer patients*. Journal of religion and health, 2019. **58**: p. 444-451.
- Brown, L.F., et al., *The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain*. Psycho-Oncology, 2010. **19**(7): p. 734-741.

37. Sheinfeld Gorin, S., et al., *Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(5): p. 539-547.
38. Heathcote, L.C. and C. Eccleston, *Pain and cancer survival: a cognitive-affective model of symptom appraisal and the uncertain threat of disease recurrence*. Pain, 2017. **158**(7): p. 1187-1191.
39. Warth, M., et al., *Psychosocial interventions for pain management in advanced cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Current oncology reports, 2020. **22**: p. 1-9.
40. Network, N.C.C., *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf, 2008.
41. Yuan, A., et al., *Psychological aspect of cancer: From stressor to cancer progression*. experimental and therapeutic medicine, 2010. **1**(1): p. 13-18.
42. Bourgeois, S. and U. Yaylacicegi, *Electronic health records: Improving patient safety and quality of care in texas acute care hospitals*. International Journal of Healthcare Information Systems and Informatics (IJHISI), 2010. **5**(3): p. 1-13.
43. Costa, W.A., et al., *Pain and quality of life in breast cancer patients*. Clinics, 2017. **72**: p. 758-763.
44. Syrjala, K.L., et al., *Psychological and behavioral approaches to cancer pain management*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(16): p. 1703-1711.
45. Schreiber, K.L., et al., *Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors*. Pain management, 2014. **4**(6): p. 445-459.
46. Li, Z., et al., *Burden of cancer pain in developing countries: a narrative literature review*. ClinicoEconomics and outcomes research, 2018: p. 675-691.
47. Henschke, N., S.J. Kamper, and C.G. Maher. *The epidemiology and economic consequences of pain*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Elsevier.
48. Stinson, J.N., et al., *Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents*. Pain, 2006. **125**(1-2): p. 143-157.
49. Schuster, M., et al., *Opioid rotation in cancer pain treatment: a systematic review*. Deutsches Ärzteblatt International, 2018. **115**(9): p. 135.

PERİFERİK NÖROPATİ

Müge KURUL YENİAY¹

GİRİŞ

Periferik nöropati kanser hastalarında sıklıkla karşımıza çıkan semptomlardan biridir. Bu durum bazen verdiğimiz kemoterapiye sekonder veya paraneoplastik olabileceği gibi bazen de altta yatan diğer hastalıklara bağlı olabilmektedir. Hastanın yaşam kalitesini hem akut hem de kronik dönemde ciddi derecede etkileyen bu semptom için altta yatan etyolojiyi bulup önlemlerimizi almak ve tedavi seçeneklerine ulaşımı sağlamak önemlidir.

Periferik nöropati tanım olarak bilateral periferik sinirleri tutan nöronal hasar ile karakterizedir. Periferik sinirler proprioseptif, titreşim, basınç ve dokunma uyarılarını ileten büyük miyelinli liflerden ve ağrı, sıcaklık ve dokunma uyarılarını ileten küçük, zayıf miyelinli liflerden oluşur. Bu sinirlerde oluşan hasara bağlı hastalarda parestezi, disestezi ve ağrı dahil olmak üzere sinir hipereksitabilitesini düşündüren özelliklerle birlikte eldiven ve çorap dağılımlı duyu kaybı görülebilmektedir. Hastalar poliklinik muayenesinde el ve ayak parmaklarında uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı, his kaybı, soğuğa veya sığağa karşı aşırı duyarlı olma, cisimleri alma, kavrama veya düğme ilikleme gibi hareketlerde zorlanmadan yakınabilirler.

Periferik nöropati sebepleri arasında diyabetes mellitus, alkol kötüye kullanımı, HIV enfeksiyonu(1), Charcot-Marie-Tooth hastalığı, amiloidoz, hipotiroidi, üremik polinöropati, B12 – folat eksikliği, Lyme hastalığı, bazı ilaçlar, kemoterapitikler, ve toksinler sayılabilir. Bu şikayetle başvuran hastalarda ilk olarak kan glukoz, HbA1c seviyesi, B12, tiroid fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, serum protein elektroforezi, antinükleer antikor düzeyleri bakılabilir. (2) Hastanın tıbbi geçmişi, eşlik eden hastalıklarını bilmek bu açıdan önemlidir. Sonrasında istenecek test elektromyografidir (EMG). Ağırlıklı olarak aksonal bir nöropati gösteren bir EMG çalışması, etiyojinin sistemik bir bozukluk, toksin veya ilaç olduğunu göstermektedir. Ağırlıklı olarak demiyelinize bir fizyoloji gösteren bir EMG çalışması, etiyojinin otoimmün bir durum veya kalıtsal bir bozukluk olduğunu göstermektedir. (3)

Periferik nöropatide yapılabilecek diğer testler magnetik rezonans görüntüleme, sinir biyopsisi, otonom testler, kantitatif duysal testler olabilir.

Kanser hastalarında periferik nöropatinin sebepleri normal popülasyondan farklı olarak paraneoplastik sendroma ya da kullanılan kemoterapitiklerin yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

¹ Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mugekurul@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6820-9738

miş ancak gabapentin/ pregabalinin kemoterapiye bağlı nöropatide semptomları azalttığına dair olumlu kanıtlar toplanmamıştır.

Duloksetin

Serotonin ve nörepinefrin geri alım inhibitörü olan ve depresyon tedavisinde kullanılan duloksetin şuan için ASCO kılavuzunda önerilen tek tedavidir. Yarılanma ömrü 13 saattir, plazma en yüksek düzeyine 6 saat sonra ulaşır. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Duloksetin - Başlangıç dozu günde 20-30 mg; 1 hafta sonra, ihtiyaç duyulduğunda tolere edildiğinde günde 60 mg'a çıkılabilir.

Duloksetin ile alakalı yapılan ilk çalışmalarda duloksetinin pozitif etkileri görülmesi üzerine yapılan 2018 yılında yayınlanmış venlafaksin ve duloksetinin kemoterapiye bağlı periferik nöropati üzerinde duloksetinin venlafaksine göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir.(30) Yine de yapılan başka bir çalışmada duloksetinin kemoterapiye bağlı periferik nöropatide etkisi pregabalinden yüksek çıkmamıştır.(31)

ASCO 2020 kılavuzunda yine de hastalara kemoterapiye bağlı periferik nöropatiye bağlı ağrıda duloksetinin seçenek olarak sunulabileceğini belirtmiştir.

İLACA ÖZGÜ ÖNERİLER

Oksaliplatin kullanan hastalarda özellikle ilk 96 saatte soğuğa maruziyetten kaçınmak ve uzatılmış infüzyon süresinin periferik nöropati riskini azalttığına dair öneriler mevcuttur. Yine bu hastalarda oksaliplatinin şiddetli yan etki durumunda tedavi değişikliği yapıp oksaliplatine ara vermek ve sonrasında geri başlamak da seçenekler arasındadır.

Bortezomib için haftada tek doz ve derialtı uygulamanın nöropati riskini azaltması açısından önerilmektedir.

Paklitaksel başlanacak hastalarda tedavi öncesi D vitamini düzeyi bakılması öneriler arasındadır. D

vitamini eksikliğinin nöropati riskini arttırdığına dair çalışmalar olduğundan bu öneri yapılabilir. (32)

TAKİP ÖNERİLERİ

Kemoterapi sürecinde özellikle periferik nöropati yapma olasılığı yüksek tedavi alan hastalarda her poliklinik muayenesinde nöropati yan etkileri sorulmalıdır. Hastalara kesici alet kullanımında dikkatli olmaları , ayak bakımına özen göstermeleri ,kapalı ancak sıkı olmayan ayakkabılar kullanmaları ,aşırı sıcak veya soğuk maddelerle temastan kaçınılması , soğuk havalarda eldiven kullanımı önerilebilir. Düzenli egzersiz, alkol kullanımını azaltma ve önceden var olan tıbbi durumları tedavi etmek (B12 vitamini eksikliği) kemoterapi bağımlı periferik nöropati riskini azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Hughes R. Investigation of peripheral neuropathy. *BMJ*. 2010 Nov 5;341:c6100. doi: 10.1136/bmj.c6100. PMID: 21056962.
2. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JE, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Neuro-muscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve*. 2009 Jan;39(1):106-15. doi: 10.1002/mus.21227. PMID: 19086069.
3. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:263-82. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X. PMID: 27637963.
4. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447. PMID: 15258215; PMCID: PMC1739186.
5. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leyboldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/

- NXI.000000000001014. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
6. Sertny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461-70
 7. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth.* 2017 Oct 1;119(4):737-749. doi: 10.1093/bja/aex229. PMID: 29121279.
 8. Chhibber A, Mefford J, Stahl EA, Pendergrass SA, Baldwin RM, Owzar K, Li M, Winer EP, Hudis CA, Zembutsu H, Kubo M, Nakamura Y, McLeod HL, Ratain MJ, Shulman LN, Ritchie MD, Plenge RM, Witte JS, Kroetz DL. Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance). *Pharmacogenomics J.* 2014 Aug;14(4):336-42. doi: 10.1038/tpj.2014.2. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24513692; PMCID: PMC4111770.
 9. Wheeler HE, Amazon ER, Wing C, Njiaju UO, Njoku C, Baldwin RM, Owzar K, Jiang C, Watson D, Shterev I, Kubo M, Zembutsu H, Winer EP, Hudis CA, Shulman LN, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL; Cancer and Leukemia Group B; Cox NJ, Dolan ME. Integration of cell line and clinical trial genome-wide analyses supports a polygenic architecture of Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2013 Jan 15;19(2):491-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2618. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23204130; PMCID: PMC3549006.
 10. Corthals SL, Kuiper R, Johnson DC, Sonneveld P, Hajeck R, van der Holt B, Magrangeas F, Goldschmidt H, Morgan GJ, Avet-Loiseau H. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2011 Nov;96(11):1728-32. doi: 10.3324/haematol.2011.041434. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791469; PMCID: PMC3208695.
 11. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, Chhibber A, Kubo M, Jiang C, Watson D, Eclow RJ, Mefford J, McLeod HL, Friedman PN, Hudis CA, Winer EP, Jorgenson EM, Witte JS, Shulman LN, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res.* 2012 Sep 15;18(18):5099-109. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1590. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22843789; PMCID: PMC3445665.
 12. Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, van der Holt B, Kuiper R, de Knecht Y, van Duin M, el Jarari L, Bertsch U, Lokhorst HM, Durie BG, Goldschmidt H, Sonneveld P. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1057-65. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70206-0. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20864405.
 13. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EM, Beutler AS, Ta LE, Lafky JM, Wagner-Johnston ND, Ruddy KJ, Dakhil S, Staff NP, Grothey A, Loprinzi CL. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3416-22. doi: 10.1200/JCO.2014.58.8533. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26282635; PMCID: PMC4606060.
 14. Paice JA, Mulvey M, Bennett M, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Cancer Pain Conditions. *J Pain* 2017; 18:233
 15. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 1;38(28):3325-3348. doi: 10.1200/JCO.20.01399. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663120.
 16. Beijers AJM, Bonhof CS, Mols F, Ophorst J, de Vos-Geelen J, Jacobs EMG, van de Poll-Franse LV, Vreugdenhil G. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol.* 2020 Jan;31(1):131-136. doi: 10.1016/j.annonc.2019.09.006. PMID: 31912787.
 17. Accordino MK, Lee S, Leu CS, Levin B, Trivedi MS, Crew KD, Kalinsky K, Raghunathan R, Faheem K, Harden E, Taboada A, de Oliveira BD, Larson E, Franks L, Honan E, Law C, Hershman DL. Randomized adaptive selection trial of cryotherapy, compression therapy, and placebo to prevent taxane-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2024 Feb;204(1):49-59. doi: 10.1007/s10549-023-07172-y. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38060077; PMCID: PMC10840989.
 18. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, Fung C, Janelins MC, Asare M, Lin PJ, Reddy PS, Giguere J, Berenberg J, Kesler SR, Mustian KM. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018 Apr;26(4):1019-1028. doi: 10.1007/s00520-017-4013-0. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243164; PMCID: PMC5823751.
 19. Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer.* 2014;22(5):1223-31.
 20. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial. *J Nutr.* 2019;149(7):1133-9
 21. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):927-31.
 22. Pace A, Nisticò C, Cuppone F, Bria E, Galiè E, Graziano G, et al. Peripheral neurotoxicity of weekly paclitaxel chemotherapy: a schedule or a dose issue? *Clin Breast Cancer.* 2007;7(7):550-4.

23. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer*. 2011;19(11):1769–77.
24. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetrooulos S, Katsoulas G, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(1):26–31.
25. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Labianca R, Giordani P, Baldelli AM, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3478–83.
26. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, Fronzoni M, Catalano G. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):26–32.
27. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA—the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 2014;120(12):1890–7.
28. Knijn N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz AL, Valsler FA, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011;47(3):369–74.
29. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12 Pt 1):4055–61.
30. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Nov;82(5):787–793. doi: 10.1007/s00280-018-3664-y. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105459.
31. Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, Alipour A, Tabrizi N, Avan R. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig*. 2020 Mar;40(3):249–257. doi: 10.1007/s40261-019-00882-6. PMID: 31925721.
32. Jennaro TS, Fang F, Kidwell KM, Smith EML, Vangipuram K, Burness ML, Griggs JJ, Van Poznak C, Hayes DF, Henry NL, Hertz DL. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Apr;180(3):707–714. doi: 10.1007/s10549-020-05584-8. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166478; PMCID: PMC7945004.

KEMİK KAYBI VE OSTEOPOROZ

Özgür HAN¹

GİRİŞ

Kemik metastazları; özellikle akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi pek çok solid kanser türünden kaynaklanan uzak nükslerin yaygın bir bulgusudur (1). Kemik; akciğer ve karaciğerin ardından metastazlardan etkilenen üçüncü en yaygın organıdır. Hematolojik malignitelerde kemik tutulumu, özellikle multiple miyelom hastalarında yaygın olabilir ve lenfoma hastalarında hastalığın primer veya sekonder tutulum bölgesi olabilir.

Kemik metastazları önemli bir morbidite kaynağını teşkil etmektedir (2, 3). Kemik metastazlarına bağlı iskeletle ilişkili olaylar (SRE'ler) arasında ağrı, patolojik kırık, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu yer alabilir. Kemik tutulumuyla ilişkili çok çeşitli tümörlerde, osteoklast inhibitörleri, örneğin bisfosfonatlar veya denosumab kullanılarak SRE sıklığı azaltılabilir.

PATOFİZYOLOJİ

Kemik metastazlarının kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik metastazlarının gelişiminde birden fazla yol yer almaktadır. Kemik, sürekli bir yenilenme süreci geçirir ve osteoklastik ile osteoblastik aktiviteler arasında dinamik

bir denge sürdürür. Metastatik odak (genellikle kortikal kemikte değil, ilikte daha sık görülür) büyüdükçe, osteoklastik ve osteoblastik reaksiyonel değişiklikler aynı anda meydana gelir.

Kanser hücreleri bir kez kemikte yerleştiğinde; tümör hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki etkileşim, kemik dönüşümünü artıran ve osteolitik yıkıma yol açan, malign tümör hücrelerinin de hayatta kalmasını destekleyen kötü bir döngü oluşturur. Aktive olan osteoblastlar, RANK ligandının (RANKL) üretimini uyarır ve bu ligand, osteoklastları aktive etmek için RANK reseptörleriyle etkileşime girer. Aktivasyona uğramış osteoklastlar, ardından kemikleri resorbe ederek osteoliz oluşturur ve bu süreçle birlikte tümör büyümesini teşvik eden büyüme faktörlerinin salınımına yol açar. Litik metastazın osteoblastik bileşeni, metastatik sürece karşı normal kemik reaksiyonunu temsil eder.

Osteoblastik metastazın altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak prostat kanseri gibi bazı solid tümörlerde, tümör kaynaklı peptid endotelini-1 (ET-1) gibi tümör faktörlerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir(4).

Kemik metastazlarının altında yatan mekanizmalar, radyografik görünümde kendini gösterir.

¹ Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ozgurhan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4223-4940

Bu yaklaşım, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (ESMO) 2020 yönergeleri (64) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) yönergeleri (76) ile uyumludur.

Ek veriler, tedavinin en az altı ay boyunca uygulanması gerektiğini önermektedir çünkü SRE oranında belirgin bir azalmanın görülebilmesi genellikle bu süreyi gerektirmektedir (77). Ancak, kemik ağrısında iyileşme süresi genellikle daha kısa olabilir (78).

İki yıl sonrasında tedaviye ara vermek yerine osteoklast inhibitörü tedavisinin azaltılarak devam ettirilmesi de ilgi çeken bir yaklaşımdır; bu alanda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (69, 71).

KAYNAKLAR

- Mundy, G.R., *Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities*. Nature Reviews Cancer, 2002. **2**(8): p. 584-593.
- Coleman, R.E., *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clinical cancer research, 2006. **12**(20): p. 6243s-6249s.
- Pockett, R., et al., *The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain*. European journal of cancer care, 2010. **19**(6): p. 755-760.
- Theriault, R.L. and R.L. Theriault, *Biology of bone metastases*. Cancer Control, 2012. **19**(2): p. 92-101.
- Nielsen, O.S., *Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions*. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 1999. **52**(2): p. 95-96.
- Eastley, N., M. Newey, and R.U. Ashford, *Skeletal metastases—the role of the orthopaedic and spinal surgeon*. Surgical oncology, 2012. **21**(3): p. 216-222.
- Bubendorf, L., et al., *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Human pathology, 2000. **31**(5): p. 578-583.
- Lee, Y.T.N., *Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy*. Journal of surgical oncology, 1983. **23**(3): p. 175-180.
- Dispenzieri, A., *POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American journal of hematology, 2014. **89**(2): p. 213-223.
- Chia, S.K., et al., *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 973-979.
- Ryan, C.J., et al., *Initial treatment patterns and outcome of contemporary prostate cancer patients with bone metastases at initial presentation: data from CaPSURE*. Cancer, 2007. **110**(1): p. 81-86.
- Walker, M.S., et al., *Relationship between incidence of fracture and health-related quality-of-life in metastatic breast cancer patients with bone metastases*. Journal of medical economics, 2013. **16**(1): p. 179-189.
- Brodowicz, T., K. O'Byrne, and C. Manegold, *Bone matters in lung cancer*. Annals of oncology, 2012. **23**(9): p. 2215-2222.
- Schulman, K.L. and J. Kohles, *Economic burden of metastatic bone disease in the US*. Cancer, 2007. **109**(11): p. 2334-2342.
- Svensen, M.L., et al., *Hospital visits among women with skeletal-related events secondary to breast cancer and bone metastases: a nationwide population-based cohort study in Denmark*. Clinical Epidemiology, 2013: p. 97-103.
- McDonald, R., et al., *Classification of painful bone metastases as mild, moderate, or severe using both EORTC QLQ-C15-PAL and EORTC QLQ-BM22*. Supportive Care in Cancer, 2016. **24**: p. 4871-4878.
- Miric, A., et al., *Cortical metastatic lesions of the appendicular skeleton from tumors of known primary origin*. Journal of surgical oncology, 1998. **67**(4): p. 255-260.
- Greenspan, A. and A. Norman, *Osteolytic cortical destruction: an unusual pattern of skeletal metastases*. Skeletal radiology, 1988. **17**: p. 402-406.
- Choi, J. and M. Raghavan, *Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases*. Cancer Control, 2012. **19**(2): p. 102-112.
- Krishnamurthy, G.T., et al., *Distribution pattern of metastatic bone disease: a need for total body skeletal image*. Jama, 1977. **237**(23): p. 2504-2506.
- Tubiana-Hulin, M., *Incidence, prevalence and distribution of bone metastases*. Bone, 1991. **12**: p. S9-S10.
- Borghain, B., et al., *Occult renal cell carcinoma with acrometastasis and ipsilateral juxta-articular knee lesions mimicking acute inflammation*. Advanced Biomedical Research, 2012. **1**(1): p. 48.
- Koyama, M. and M. Koizumi, *FDG-PET images of acrometastases*. Clinical Nuclear Medicine, 2014. **39**(3): p. 298-300.
- oncology., N.C.C.N.N.N.c.p.g.i., NCCN, 2024.
- Muindi, J., et al., *The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients*. The British Journal of Radiology, 1983. **56**(664): p. 233-236.
- Galasko, C.S., *The value of scintigraphy in malignant disease*. Cancer Treatment Reviews, 1975. **2**(4): p. 225-272.
- Hamaoka, T., et al., *Bone imaging in metastatic breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(14): p. 2942-2953.
- Perez, D., et al., *Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy*. The Lancet, 1983. **322**(8350): p. 613-616.
- Even-Sapir, E., *Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities*. Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(8): p. 1356-1367.
- Bickels, J., S. Dadia, and Z. Lidar, *Surgical management of metastatic bone disease*. JBJS, 2009. **91**(6): p. 1503-1516.
- Metastatic bone disease*. American College of Radiology Appropriateness Criteria, July 10, 2018.
- Rybak, L. and D. Rosenthal, *Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases*. QJ Nucl Med, 2001. **45**(1): p. 53-64.

33. Mahnken, A., et al., *Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography*. American journal of roentgenology, 2002. **178**(6): p. 1429-1436.
34. Yang, H.-L., et al., *Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18 FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy*. European radiology, 2011. **21**: p. 2604-2617.
35. Frank, J., et al., *Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy*. AJR. American journal of roentgenology, 1990. **155**(5): p. 1043-1048.
36. Antoch, G., et al., *Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology*. Jama, 2003. **290**(24): p. 3199-3206.
37. Steinborn, M.M., et al., *Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system*. Journal of computer assisted tomography, 1999. **23**(1): p. 123-129.
38. Haubold-Reuter, B., et al., *The value of bone scintigraphy, bone marrow scintigraphy and fast spin-echo magnetic resonance imaging in staging of patients with malignant solid tumours: a prospective study*. European journal of nuclear medicine, 1993. **20**: p. 1063-1069.
39. Daldrup-Link, H.E., et al., *Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET*. American Journal of Roentgenology, 2001. **177**(1): p. 229-236.
40. Godersky, J.C., W.R. Smoker, and R. Knutzon, *Use of magnetic resonance imaging in the evaluation of metastatic spinal disease*. Neurosurgery, 1987. **21**(5): p. 676-680.
41. Baur-Melnyk, A., et al., *Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma*. American Journal of Roentgenology, 2008. **190**(4): p. 1097-1104.
42. Liu, T., et al., *Detection of vertebral metastases: a meta-analysis comparing MRI, CT, PET, BS and BS with SPECT*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2017. **143**: p. 457-465.
43. Dimopoulos, M.A., et al., *Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(6): p. 657-664.
44. Qu, X., et al., *A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer*. European journal of radiology, 2012. **81**(5): p. 1007-1015.
45. Shen, G., et al., *Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Skeletal radiology, 2014. **43**: p. 1503-1513.
46. Savelli, G., et al., *Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions*. QJ Nucl Med, 2001. **45**(1): p. 27-37.
47. Bombardieri, E., et al., *The role bone SPET study in diagnosis of single vertebral metastases*. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 2000. **41**(5): p. 291P-291P.
48. Ryan, P.J. and I. Fogelman. *The bone scan: where are we now?* in *Seminars in Nuclear Medicine*. 1995. Elsevier.
49. Roland, J., et al., *Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan*. Clinical nuclear medicine, 1995. **20**(12): p. 1052-1054.
50. Sedonja, I. and N.V. BUDIHNA, *The benefit of SPECT when added to planar scintigraphy in patients with bone metastases in the spine*. Clinical nuclear medicine, 1999. **24**(6): p. 407-413.
51. Völker, T., et al., *Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(34): p. 5435-5441.
52. Peterson, J.J. *F-18 FDG-PET for detection of osseous metastatic disease and staging, restaging, and monitoring response to therapy of musculoskeletal tumors*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2007. © Thieme Medical Publishers.
53. Staudenherz, A., et al., *Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma?* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. **85**(1): p. 153-155.
54. Brown, D.H. and M. Lealos, *The value of a routine bone scan in a metastatic survey*. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 1998. **27**(4): p. 187.
55. Sanli, Y., et al., *Neuroendocrine tumor diagnosis and management: 68Ga-DOTATATE PET/CT*. American Journal of Roentgenology, 2018. **211**(2): p. 267-277.
56. Ng, T.L., et al., *Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review*. Supportive Care in Cancer, 2021. **29**: p. 925-943.
57. Wang-Gillam, A., D.A. Miles, and L.F. Hutchins, *Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates*. The oncologist, 2008. **13**(7): p. 821-827.
58. Body, J.-J., et al., *Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab*. European Journal of Cancer, 2015. **51**(13): p. 1812-1821.
59. Ross AC, T.C., Yaktine AL, Del Valle HB (Eds), *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, 2011.
60. Van Poznak, C.H., et al., *Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer*. JAMA oncology, 2021. **7**(2): p. 246-254.
61. Yarom, N., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(25): p. 2270-2290.
62. Cardoso, F., et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. The Breast, 2014. **23**(5): p. 489-502.
63. Van Poznak, C., et al., *Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario focused guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(35): p. 3978-3986.
64. Coleman, R., et al., *Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines*. Annals of oncology, 2020. **31**(12): p. 1650-1663.
65. Himelstein, A.L., et al., *Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial*. Jama, 2017. **317**(1): p. 48-58.
66. Amadori, D., et al., *Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(7): p. 663-670.
67. Hortobagyi, G.N., et al., *Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with*

- breast cancer metastatic to bone: the OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 2017. **3**(7): p. 906-912.
68. Shapiro, C.L., et al., *Cost-effectiveness analysis of monthly zoledronic acid, zoledronic acid every 3 months, and monthly denosumab in women with breast cancer and skeletal metastases: CALGB 70604 (Alliance)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(35): p. 3949-3955.
69. Clemons, M., et al., *Two-year results of a randomised trial comparing 4-versus 12-weekly bone-targeted agent use in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer*. *Journal of Bone Oncology*, 2021. **30**: p. 100388.
70. Tu, M.M., et al., *Cost-effectiveness analysis of 12-versus 4-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast and castration-resistant prostate cancer*. *Current Oncology*, 2021. **28**(3): p. 1847-1856.
71. Alzahrani, M., et al., *Symptomatic skeletal-related events in patients receiving longer term bone-modifying agents for bone metastases from breast and castration resistant prostate cancers*. *Supportive Care in Cancer*, 2022. **30**(5): p. 3977-3984.
72. Clemons, M., et al., *A randomised trial of 4-versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer*. *European Journal of Cancer*, 2021. **142**: p. 132-140.
73. Rosen, L.S., et al., *Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial*. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 2001. **7**(5): p. 377-387.
74. Palmieri, C., J.R. Fullarton, and J. Brown, *Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis*. *Clinical Cancer Research*, 2013. **19**(24): p. 6863-6872.
75. *The treatment of metastatic carcinoma and myeloma of the femur*. MSTS, ASTRO, ASCO Clinical practice guideline, December 02, 2020.
76. Anderson, K., et al., *Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(8): p. 812-818.
77. Ross, J., et al., *Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer*. *Bmj*, 2003. **327**(7413): p. 469.
78. Mancini, I., J.-C. Dumon, and J.-J. Body, *Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study*. *Journal of clinical oncology*, 2004. **22**(17): p. 3587-3592.

BAŞ VE BOYUN, MUKOZAL, DİŞ VE YUMUŞAK DOKU SORUNLARI

Sait KİTAPLI¹

GİRİŞ

Kanser tedavilerinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiler, hastaların yaşam sürelerini uzatmakta ve prognozu iyileştirmekte önemli rol oynamaktadır. Ancak bu tedaviler, tümör dokusu dışında normal hücreleri de etkileyerek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir (1). Baş ve boyun bölgesi, zengin mukozal yüzeyleri, diş ve çene kompleksinin hassas yapısı ve yoğun vaskülarizasyonu nedeniyle, kanser tedavisinin komplikasyonlarına özellikle duyarlıdır. Bu bölgede gelişen mukozal hasarlar, diş kayıpları, enfeksiyonlar ve yumuşak doku yaralanmaları hastaların hem fonksiyonel (beslenme, konuşma) hem de psiko-sosyal yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2).

Kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemler sadece hedef tümör dokularını değil, aynı zamanda çevre sağlıklı dokuları da etkileyebilir. Baş ve boyun bölgesi, mukozal yapıların zenginliği ve diş çene kompleksinin hassas yapısı nedeniyle bu etkilerden en çok etkilenen alanlardan biridir (3).

Ağız boşluğu benzersiz bir anatomik ve işlevsel alanı temsil eder. Kanserli hastalarda oral kompli-

kasyonların klinik önlenmesi ve yönetimi, bilimin son durumuna dayanmalı ve meslekler arası bir uygulama ortamında uygulanmalıdır. İnterdisipliner ekip, onkologlar, onkoloji hemşireleri ve hemşire navigatörleri, diş hekimliği genel uzmanları ve uzmanları, diş hijyenistleri, sosyal hizmet görevlileri ve diyetisyenleri içerir (4).

ETYOLOJİ

Kemoterapi kaynaklı mukozit ve enfeksiyonlar, radyoterapiye bağlı doku hasarı, İmmünoterapilere bağlı otoimmün reaksiyonlar, Oral mikrofloranın değişimi ve sekonder enfeksiyonlar, yumuşak dokularda (kas, cilt altı) fibrozis, trismus rol oynamaktadır.

Kemoterapinin Etkileri

Kemoterapi ajanları, özellikle hızlı bölünen hücreleri hedef aldıkları için oral mukozada, kemik iliğinde ve bağ dokularda belirgin toksisite oluşturabilir.

Kemoterapi ile:

- » Oral mukozit gelişimi,
- » Stomatit,

¹ Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD., kitaplisait@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1143-1864

Yutma ve Konuşma Terapisi:

- » Özellikle ileri tümör tedavilerinden sonra disfaji ve fonasyon bozuklukları olan hastalarda uzman terapist eşliğinde rehabilitasyon planlanmalıdır (97).

Psikososyal Destek:

- » Görünüm değişiklikleri, fonksiyon kayıpları ve kronik ağrı gibi faktörler, hastalarda depresyon ve anksiyete oluşturabilir. Bu nedenle psikoonkolojik destek sağlanmalıdır (96).

Beslenme Danışmanlığı:

- » Ağız kuruluğu ve yutma güçlüğü olan hastalarda uygun diyet düzenlemeleri yapılmalı, aşındırıcı ve irrite edici gıdalardan kaçınılmalıdır (98).

SONUÇ

Baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedaviler, mukozal yüzeylerde, dişlerde ve yumuşak dokularda çeşitli kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar arasında oral mukozit, kserostomi, tat alma bozuklukları, diş çürükleri, osteoradyonekroz ve trismus gibi ciddi klinik tablolar yer almaktadır.

Bu nedenle, bu hastaların izleminde multidisipliner bir yaklaşım büyük önem taşır. Onkoloji ekibi ile çalışan diş hekimleri, baş-boyun cerrahları, konuşma-yutma terapistleri ve destek birimleri, hem komplikasyonların önlenmesinde hem de gelişen sorunların etkili bir şekilde yönetilmesinde kritik rol oynar. Tedavi öncesi detaylı değerlendirme, tedavi süresince koruyucu yaklaşımlar ve tedavi sonrası düzenli takip; hastaların yaşam kalitesini artırmak, tedaviye uyumu güçlendirmek ve uzun dönem sağkalımı olumlu yönde etkilemek açısından gereklidir.

Kanser tedavisinin sadece tümörü ortadan kaldırmaya değil, aynı zamanda hastanın bütüncül sağlığını korumaya yönelik olduğu unutulmamalıdır. Bu kapsamda ağız ve diş sağlığı, baş ve boyun

kanseri takibinde göz ardı edilmemesi gereken temel alanlardan biridir.

Tedavi sonrası baş ve boyun görüntüleme, klinik karar almanın zorlu ve ayrılmaz bir parçasıdır. Daha ileri yönetimi yönlendirmek için primer tümörün davranışını, tedavi yöntemlerini ve beklenen bulguları anlamak önemlidir. Takip görüntüleme protokollerinin ve evrensel bir raporlama sisteminin standartlaştırılması, beklenmeyen komplikasyonların ve erken tekrarlanmanın erken

KAYNAKLAR

1. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61. doi:10.1002/cncr.28592
2. Dahners LE, Nix LC, McNamara KO, et al. Soft tissue fibrosis after radiation therapy: pathophysiology and current management. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):35.
3. CTCAE v5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute; 2017.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Version 2.2024.
5. Pignon JB, le Maître A, Maillard E, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.
6. Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, et al; Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–1690.
7. Furness S, Glennly AM, Worthington HV, et al; CSROC Expert Panel. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD006386. [Published update appears in *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006386.]
8. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997; 2714–2725.
9. Rao D, Behzadi F, Le RT, et al. Radiation induced mucositis: what the radiologist needs to know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2021;50(6):899–904.
10. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al.: The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer* 27 (10): 4023-4033, 2019.
11. Mougeot JC, Stevens CB, Morton DS, et al.: Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019 (53): , 2019.

12. Sonis ST: Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* ; , 2013.
13. Holländer-Mieritz C, Johansen J, Johansen C, et al.: Comparing the patients' subjective experiences of acute side effects during radiotherapy for head and neck cancer with four different patient-reported outcomes questionnaires. *Acta Oncol* 58 (5): 603-609, 2019.
14. Jones JA, Chavarri-Guerra Y, Corrêa LBC, et al.: MASCC/ISOO expert opinion on the management of oral problems in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 30 (11): 8761-8773, 2022.
15. Hunter M, Kellett J, Toohey K, et al.: Toxicities Caused by Head and Neck Cancer Treatments and Their Influence on the Development of Malnutrition: Review of the Literature. *Eur J Investig Health Psychol Educ* 10 (4): 935-949, 2020.
16. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al.: Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 45 (9): 730-746, 2018
17. Spijkervet FKL, Schuurhuis JM, Stokman MA, et al.: Should oral foci of infection be removed before the onset of radiotherapy or chemotherapy? *Oral Dis* 27 (1): 7-13, 2021.
18. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C: Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds.: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed.: Elsevier, Inc., 2015, Elsevier, Inc., 2015, pp 3395-413. Available online. Last accessed October 10, 2023
19. Ohbayashi Y, Imataki O, Uemura M, et al.: Oral microorganisms and bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Oral Investig* 25 (7): 4359-4367, 2021.
20. Hellstein JW, Marek CL: Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol* 13 (1): 25-32, 2019.
21. Singh GK, Capoor MR, Nair D, et al.: Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst* 29 (1): 33-37, 2017.
22. Cheong HS, Kim SY, Ki HK, et al.: Oral mucormycosis in patients with hematologic malignancies in a bone marrow transplant unit. *Mycoses* 60 (12): 836-841, 2017.
23. Elad S, Zadik Y, Hewson I, et al.: A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer* 18 (8): 993-1006, 2010.
24. Schubert MM, Correa MEP, Peterson DE: Oral complications of hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al., eds.: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 5th ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2016, pp 1242-56.
25. Donnelly JP, De Pauw BE. Infections in the immunocompromised host. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier; 2015. p. 3405-3417.
26. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v139-v151.
27. Adjei Boakye E, Buchanan P, Hinyard L, et al.: Risk and outcomes for second primary human papillomavirus-related and -unrelated head and neck malignancy. *Laryngoscope* 129 (8): 1828-1835, 2019
28. Brands MT, Smeekens EAJ, Takes RP, et al.: Time patterns of recurrence and second primary tumors in a large cohort of patients treated for oral cavity cancer. *Cancer Med* 8 (12): 5810-5819, 2019.
29. Rocha PHP, Reali RM, Decnop M, et al. Adverse radiation therapy effects in the treatment of head and neck tumors. *RadioGraphics* 2022;42(3):806-821.
30. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunction, dental caries, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6(12):2918-2931. doi:10.1002/cam4.1221
31. Bharatha A, Yu E, Symons SP, Bartlett ES. Pictorial essay: early- and late-term effects of radiotherapy in head and neck imaging. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(2):119-128.
32. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, et al. Posttreatment CT and MR imaging in head and neck cancer: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2012;32(5):1261-1282; discussion 1282-1284.
33. Fu KK, Woodhouse RJ, Quivey JM, Phillips TL, Dedo HH. The significance of laryngeal edema following radiotherapy of carcinoma of the vocal cord. *Cancer* 1982;49(4):655-658.
34. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S64-S69.
35. Nguyen NP, Abraham D, Desai A, et al. Impact of image-guided radiotherapy to reduce laryngeal edema following treatment for non-laryngeal and non-hypopharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol* 2011;47(9):900-904.
36. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, et al. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(1):42-46.
37. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006;7(2):175-183.
38. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1089-1098.
39. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(3):289-295.
40. Hermans R. Imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(3):597-604.
41. Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(1):175-178
42. Stell PM, Morrison MD. Radiation necrosis of the larynx. Etiology and management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1973;98(2):111-113
43. Halkud R, Shenoy AM, Naik SM, et al. Chondroradionecrosis of larynx a delayed complication of radiotherapy

- rapy: management and review of literature. *Indian J Surg Oncol* 2014;5(2):128–133.
44. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. CT findings in chondroradionecrosis of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(4):711–718.
 45. Chuang SK, Tian L, Wei L, et al. Osteoradionecrosis and primary tumor recurrence in patients with oral cancer: a competing risk analysis. *Head Neck*. 2020;42(4):687–696. doi:10.1002/hed.26019
 46. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(8):503
 47. Becker M, Schroth G, Zbären P, et al. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *RadioGraphics* 1997;17(1):5–26.
 48. Rabin BM, Meyer JR, Berlin JW, Marymount MH, Palka PS, Russell EJ. Radiation-induced changes in the central nervous system and head and neck. *RadioGraphics* 1996;16(5):1055–1072.
 49. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(1):67–72.
 50. Giordano AM Jr, Cohen J, Adams GL. Pharyngocutaneous fistula after laryngeal surgery: the role of the barium swallow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92(1):19–23.
 51. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087–1099.
 52. Khanna L, Prasad SR, Yedururi S, et al. Second malignancies after radiation therapy: update on pathogenesis and cross-sectional imaging findings. *RadioGraphics* 2021;41(3):876–894.
 53. Goldman SM, Hartman DS, Weiss SW. The varied radiographic manifestations of retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma revealed through 27 cases. *J Urol* 1986;135(1):33–38.
 54. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 54: 139-148, 2016.
 55. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al.: Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 8: 730, 2017.
 56. Park H, Hata A, Hatabu H, Ricciuti B, Awad M, Nishino M. Immune-related thyroiditis in patients with advanced lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: imaging features and clinical implications. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):649.
 57. Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2018;41(6):625–638.
 58. Baraka B, Abosheishaa H, Nassar M. Immunotherapy-induced thyroid dysfunction: an updated review. *Egypt J Intern Med* 2023;35(1):48.
 59. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016;21(7):804–816.
 60. Vigaros E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 25 (5): 1713-1739, 2017.
 61. Nikolaou V, Voudouri D, Tsironis G, et al.: Cutaneous toxicities of antineoplastic agents: data from a large cohort of Greek patients. *Support Care Cancer* 27 (12): 4535-4542, 2019.
 62. Al-Dasooqi, N., Sonis, S.T., Bowen et al. (2013). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*, 21(7), 2075–2083. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1810-y>
 63. Kusiak, A., Jereczek-Fossa, B.A., Cichońska et al. (2020). Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem—literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2464. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072464>
 64. Hong, C.H.L., Gueiros, L.A., Fulton et al. (2019). Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*, 27(10), 3949-3967. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>
 65. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al.: Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21 (11): 3191-207, 2013.
 66. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al.: Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (12): CD011552, 2015.
 67. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al.: Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 27 (10): 3969-3983, 2019.
 68. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al.: Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer* 27 (10): 3997-4010, 2019.
 69. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al.: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109 (5): 820-31, 2007.
 70. Villa A, Wolff A, Narayana N, et al.: World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 22 (5): 365-82, 2016. [PUBMED Abstract]
 71. Adel N: Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 23 (14 Suppl): S259-S265, 2017.
 72. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al.: A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 18 (8): 1081-7, 2010.
 73. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL: Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer* 24 (4): 1917-31, 2016.
 74. Barbosa da Silva JL, Doty RL, Miyazaki JVMK, et al.: Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to

- the oral cavity. *Oral Oncol* 95: 115-119, 2019.
75. Jensen, S. B., Pedersen, A. M. L., Vissink, A et al. (2010). *A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact*. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1061-1079. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0837-6>
 76. Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K. Et al. (2003). *Oral sequelae of head and neck radiotherapy*. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 199-212. <https://doi.org/10.1177/154411130301400305>
 77. Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., et al. (2014). *MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy*. *Cancer*, 120(10), 1453-1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
 78. Katsura K, Sasai K, Sato K, et al. Relationship Between Oral Health Status And Development Of Osteoradionecrosis Of The Mandible: A Retrospective Longitudinal Study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jun;105(6):731-8. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.011. Epub 2008 Mar 10.
 79. Taichman Ls, Van Poznak Ch, Inglehart Mr. Self-Reported Oral Health And Quality Of Life Of Postmenopausal Breast Cancer Survivors On Aromatase Inhibitors And Women Without Cancer Diagnoses: A Longitudinal Analysis. *Support Care Cancer.* 2016 Nov;24(11):4815-24. Doi: 10.1007/S00520-016-3336-6. Epub 2016 Jul 25.
 80. Decker, A.M., Taichman, L.S., D'silva, N.J. et Al. Periodontal Treatment In Cancer Patients: An Interdisciplinary Approach. *Curr Oral Health Rep* 5, 7-12 (2018).
 81. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al.: Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 37 (31): 2916-2946, 2019.
 82. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, et al.: Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 71 (9): 1532-40, 2013.
 83. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72 (10): 1938-56, 2014.
 84. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al.: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 37 (25): 2270-2290, 2019.
 85. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, et al.: Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 148 (8): 584-594.e2, 2017.
 86. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al.: Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 115 (24): 5817-27, 2009.
 87. Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, at al. (2010). *Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 26(22), 3770-3776. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6647>
 88. van der Molen, L., van Rossum, M. A., Ackerstaff, et al. (2009). *Pretreatment organ function in patients with advanced head and neck cancer: clinical outcome measures and patients' views*. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-9-10>
 89. Schubert MM, Correa MEP, Peterson DE: Oral complications of hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al., eds.: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 5th ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2016, pp 1242-56.
 90. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al.: Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 27 (10): 3949-3967, 2019.
 91. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL: Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer* 24 (4): 1917-31, 2016.
 92. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al.: Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 23 (1): 223-36, 2015.
 93. Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer* 25 (10): 3017-3030, 2017.
 94. Stubblefield MD, Manfield L, Riedel ER. A preliminary report on the effect of a targeted exercise program on shoulder dysfunction in head and neck cancer survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(10):1584-1588. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.022
 95. Baker SR, Le QT, Bhattacharyya N. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Springer International Publishing*
 96. Gillivan-Murphy, P., Carding, P. N., Miller et al. (2011). *Psychosocial effects of dysphonia during and after head and neck cancer*. *Journal of Voice*, 25(4), 473-482. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2010.07.003>
 97. Kamstra, J. I., Jager-Wittenaar, H., Dijkstra, P. U., & van der Laan, B. F. A. M. (2017). Jaw function deterioration in patients with head and neck cancer: A prospective 2-year study. *Head & Neck*, 39(9), 1851-1860. <https://doi.org/10.1002/hed.24836>
 98. Jager-Wittenaar, H., & Ottery, F. D. (2017). Nutrition in head and neck cancer patients: state of the art. *Cancers of the Head & Neck*, 2(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s41199-016-0013-1>

KANSER TEDAVİLERİNE BAĞLI CİLT TOKSİSİTESİ

Bahadır KÖYLÜ¹

GİRİŞ

Çeşitli kanser tiplerinde onkolojik tedavi seçeneklerinin gün geçtikçe artması ve elde edilen başarılı sonuçlar ile hastaların sağkalım sürelerinin giderek uzaması, tedavi ilişkili yan etkilerin de başarılı bir şekilde yönetilmesini ve bu sayede hastaların yaşam kalitelerinin iyi bir seviyede sürdürülebilmesini gerekli kılmaktadır. Karşılaşılan tedavi ilişkili yan etkiler arasında en sık görülen yan etkilerden biri dermatolojik yan etkilerdir. Kanser tedavisi görmekte olan hastaların yaklaşık %65'i, tedavinin ilk 3 ayı içinde dermatolojik bir yan etkiyle karşı karşıya kalmaktadır (1,2). Bu yan etkiler, uygulanan sistemik tedaviye (kemoterapi, immunoterapi ve/veya hedefe yönelik tedavi) ve lokal tedaviye (radyoterapi) göre farklılık gösterebilir. Bu bölümde kanser tedavisinde kullanılan farklı tedavi seçeneklerine bağlı olarak sık karşılaşılan dermatolojik yan etkiler, olası yan etkilerle ilgili takip prosedürleri ve profilakside/ tedavide kullanılan yöntemler ele alınacaktır.

Kemoterapötik Ajanlara Bağlı Gelişen Cilt Toksikitesi

Alerjik Cilt Reaksiyonları/Hipersensitivite

Kemoterapötik ajanlara bağlı alerjik cilt reaksiyonları sıklıkla kaşıntı ve ürtiker şeklinde hafif

semptomlarla karşımıza çıkmasına rağmen, bazı olgularda yaygın ekzantem veya anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar da gelişebilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonları arasında en korkulana, IgE-aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Ciltte kızarıklık, şişlik ve kaşıntının belirgin olduğu etrafı sınırlı ürtikeryal döküntülerin yanı sıra hipotansiyon, taşikardi, anjioödem, bronkokonstriksiyona bağlı solunum güçlüğü gibi hayatı tehdit eden bir klinik tablo ortaya çıkabilir. Siklofosfamid, cisplatin, doksorubisin, paklitaksel, dosetaksel, etoposid, gemitabin gibi ilaçlar IgE-aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir (3). Kemoterapötik bir ajana karşı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu geliştiğinde, eğer bu reaksiyon sırasında hayatı tehdit eden bir durum ortaya çıkmadıysa, bir sonraki uygulama öncesinde kortikosteroid ve H1/H2 reseptör blokörleri ile premedikasyon uygulanarak, düşük dozla başlanıp basamaklı bir şekilde tam doza çıkılan desensitizasyon protokolleri uygulanabilmektedir. Kemoterapötik ajanlara bağlı antikor-aracılı tip 2 hipersensitivite reaksiyonları ve tip 3 immün kompleks reaksiyonları oldukça nadir görülmekle birlikte, platin grubu ilaçlara bağlı olgular bildirilmiştir. Tip 2 ve 3 hipersensitivite reaksiyonlarında bu ilaç tekrar hastaya verilmemelidir, desensitizasyon uygulanmaz.

¹ Dr., Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD., bahadirkoylu@hotmail.com, ORCID id: 0000-0002-4462-6393

Tablo 3. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı gelişebilen bazı dermatolojik yan etkiler ile ilgili takip ve tedavi önerileri (49)

	Grad 1 Yan Etki	Grad 2 Yan Etki	≥ Grad 3 veya Persiste Eden Grad 2 Yan Etki
Makülopapüller, Ekzematöz veya Likenoid Lezyonlar	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi ve/veya 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Lezyonlar ≤ grad 1 düzeyine gerileyene kadar immünoterapiye ara verilmelidir. 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon başlanması, sistemik steroid tedavisine dirençli ≥ grad 3 lezyonlarda infliksimab veya tosilizumab açısından hastanın değerlendirilmesi önerilir.
Psöriaziform Lezyonlar	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi ve dar bant ultraviyole B fototerapi veya apremilast 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Lezyonlar ≤ grad 1 düzeyine gerileyene kadar immünoterapiye ara verilmelidir. Asitretin, metotreksat, siklosporin gibi ajanlar veya immünomodülatör biyolojik ajanlar (anti-TNF ajanlar veya IL-23 inhibitörleri) tedavide tercih edilebilir.
İmmünobülöz Lezyonlar	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> İmmünoterapiye devam edilebilir. Günde 2 defa topikal kortikosteroid tedavi ve/veya 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon 2 hafta sonra yeniden değerlendirme önerilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Lezyonlar ≤ grad 1 düzeyine gerileyene kadar immünoterapiye ara verilmelidir. 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon başlanması, sistemik steroid tedavisine dirençli ≥ grad 3 lezyonlarda metotreksat, mikofenolat mofetil gibi immünosupresif ajanlar veya dupilumab, rituksimab, omalizumab gibi biyolojik ajanlar açısından hastanın değerlendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

- Ra HS, Shin SJ, Kim JH, Lim H, Cho BC, Roh MR. The impact of dermatological toxicities of anti-cancer therapy on the dermatological quality of life of cancer patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):e53-59.
- Ladwa R, Fogarty G, Chen P, Grewal G, McCormack C, Mar V, et al. Management of Skin Toxicities in Cancer Treatment: An Australian/New Zealand Perspective. *Cancers* [Internet]. 2024 Jan [cited 2024 Dec 22];16(14):2526. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/14/2526>
- Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Nov;6(11):959-77.
- Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):45-63.
- Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):858-62.
- Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii167-173.
- Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, Schulmeister L, Esper P, Lefebvre KB, et al. Revisions to the 2009 american society of clinical oncology/oncology nursing society chemotherapy administration safety standards: expanding the scope to include inpatient settings. *J Oncol Pract*. 2012 Jan;8(1):2-6.
- Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):225-34.
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol*. 2007 Jul;18(7):1159-64.
- Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs*. 1990 Feb;8(1):57-63.
- Ek T, Jarfelt M, Mellander L, Abrahamsson J. Proinflammatory cytokines mediate the systemic inflammatory response associated with high-dose cytarabine treatment in children. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Nov;37(5):459-64.
- Forsberg SA. Scalp cooling therapy and cytotoxic treatment. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1134.
- Dreno B, Khosrotehrani K, De Barros Silva G, Wolf JR,

- Kerob D, Trombetta M, et al. The role of dermocosmetics in the management of cancer-related skin toxicities: international expert consensus. *Support Care Cancer*. 2023 Nov 4;31(12):672.
14. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 23;2015(12):CD011552.
 15. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Dec 20];126(19):4423–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540329/>
 16. Peng Y, Li Q, Zhang J, Shen W, Zhang X, Sun C, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends*. 2019 Jan 22;12(6):537–52.
 17. Burtness B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 May;7 Suppl 1:S5-21; quiz S22-24.
 18. HER1/EGFR Inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum | *The Oncologist* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/10/5/345/6387434?login=false>
 19. Belum VR, Fontanilla Patel H, Lacouture ME, Rodeck U. Skin toxicity of targeted cancer agents: mechanisms and intervention. *Future Oncol*. 2013 Aug;9(8):1161–70.
 20. Shah DR, Shah RR, Morganroth J. Tyrosine kinase inhibitors: their on-target toxicities as potential indicators of efficacy. *Drug Saf*. 2013 Jun;36(6):413–26.
 21. Beech J, Germetaki T, Judge M, Paton N, Collins J, Garbutt A, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol*. 2018 Oct;14(24):2531–41.
 22. Hofheinz RD, Lorenzen S, Trojan J, Ocivrk J, Ettrich TJ, Al-Batran SE, et al. EVITA-a double-blind, vehicle-controlled, randomized phase II trial of vitamin K1 cream as prophylaxis for cetuximab-induced skin toxicity. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):1010–5.
 23. Eriksen JG, Kaalund I, Clemmensen O, Overgaard J, Pfeiffer P. Placebo-controlled phase II study of vitamin K3 cream for the treatment of cetuximab-induced rash. *Support Care Cancer*. 2017 Jul;25(7):2179–85.
 24. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Empyive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* [Internet]. 2010 Mar 10 [cited 2024 Dec 12];28(8):1351–7. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.7828>
 25. Reguiat Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M, et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Dec 12];20(7):1395–404. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1451-6>
 26. Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;130(3):356–60.
 27. Mandalà M, Massi D, De Giorgi V. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to action. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Nov;88(2):318–37.
 28. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):480–1.
 29. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207–15.
 30. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631–9.
 31. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, MacKiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
 32. Williams VL, Cohen PR, Stewart DJ. Sorafenib-induced premalignant and malignant skin lesions. *Int J Dermatol*. 2011 Apr;50(4):396–402.
 33. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603–15.
 34. Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1153–60.
 35. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):987–94.
 36. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2024 Dec 13];7(2):122–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346212/>
 37. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1955–61.

38. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, Segart S, Van Cutsem E. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2024 Dec 13];26(10):2017–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576906/>
39. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist*. 2009 Mar;14(3):291–302.
40. Huang WK, Hsu HC, Yang TS, Lu CW, Pan YR, Wu CE, et al. Zinc supplementation decreased incidence of grade ≥ 2 hand-foot skin reaction induced by regorafenib: A phase II randomized clinical trial. *Eur J Cancer*. 2023 Dec;195:113286.
41. Chen JC, Wang JC, Pan YX, Yi MJ, Chen JB, Wang XH, et al. Preventive effect of celecoxib in sorafenib-related hand-foot syndrome in hepatocellular carcinoma patients, a single-center, open-label, randomized, controlled clinical phase III trial. *Am J Cancer Res*. 2020;10(5):1467–76.
42. Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *J Support Oncol*. 2011;9(1):13–23.
43. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008 Sep;13(9):1001–11.
44. Aparicio-Gallego G, Blanco M, Figueroa A, García-Campelo R, Valladares-Ayerbes M, Grande-Pulido E, et al. New Insights into Molecular Mechanisms of Sunitinib-Associated Side Effects. *Molecular Cancer Therapeutics* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2024 Dec 13];10(12):2215–23. Available from: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-1124>
45. Lacouture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, Kaffenberger B, Leventhal J, Guindon K, et al. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *Oncologist* [Internet]. 2021 Feb [cited 2024 Dec 13];26(2):e316–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873330/>
46. Jfri A, Meltzer R, Mostaghimi A, LeBoeuf N, Guggina L. Incidence of Cutaneous Adverse Events With Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors as Adjuvant Therapy in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2022 Oct 13;8(11):1635–43.
47. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):345–61.
48. Kawsar A, Hussain K, Muinonen-Martin AJ, Fearfield L. How to recognize and manage skin toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a practical approach. *Br J Dermatol*. 2023 Oct 30;189(Suppl 1):i3–10.
49. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Oct 20 [cited 2024 Dec 14]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02141>
50. TSIOGKA A, BAUER JW, PATSATSI A. Bullous Pemphigoid Associated with Anti-programmed Cell Death Protein 1 and Anti-programmed Cell Death Ligand 1 Therapy: A Review of the Literature. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2024 Dec 14];101(1):1497. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9309843/>
51. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Jun [cited 2024 Dec 14];60:12–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998047/>
52. Quesada S, Guichard A, Fiteni F. Cancer-Related Alopecia: From Etiologies to Global Management. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 5;13(21):5556.
53. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Dec 14];21(2):215–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
54. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug;81(2):558–67.
55. Burke G, Faithfull S, Probst H. Radiation induced skin reactions during and following radiotherapy: A systematic review of interventions. *Radiography (Lond)*. 2022 Feb;28(1):232–9.
56. Ryan JL. Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2024 Dec 14];132(3, Part 2):985–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15356608>
57. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Dec 14];6(2):185–206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906114/>
58. Wong RKS, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2933–48.
59. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2085–92.
60. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1(7):931–41.
61. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K, Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):604–8.

LENFÖDEM

Enes YEŞİLBAŞ¹

GİRİŞ

Lenfödemin Tanımı

Lenfödem, lenf taşınmasının bozulmasından kaynaklanan ve bir veya birden fazla uzuvda, bazen de gövde ve genital bölgede şişlikle karakterize edilen kronik bir durumdur. İnterstisyel dokularda sıvı birikimi, lenf üretimi ile lenf emilimi arasındaki dengesizlik nedeniyle meydana gelir; bu süreç büyük ölçüde **Starling kuvvetleri** tarafından düzenlenir. Lenf damarlarının yetersizliği, geri akışı veya tıkanıklığı, lenfatik sistemin kan damarları tarafından filtrelenen proteinleri yeniden emme yeteneğini bozarak dokularda osmotik yük oluşturur ve bu durum sıvının interstisyel birikimini teşvik eder. Kalıcı lenfödem, inflamatuvar ve immün yanıtları tetikleyerek mononükleer hücreler, fibroblastlar ve adipositlerin dokulara infiltrasyonuna yol açar. Bu süreç, fibrozis, yağ birikimi ve doku sertleşmesi ile sonuçlanabilir ve ilerleyen aşamalarda işlev kaybına neden olabilir(1).

Lenfatik sistemin yetersiz gelişimi veya disfonksiyonel lenfatik yapılara yol açan gelişimsel anormallikler, primer lenfödemin nedenidir. Bu durumlar klinik olarak doğumda veya daha yaygın olarak ergenlik döneminde ya da ilerleyen yaşlarda

ortaya çıkabilir. Sekonder lenfödem ise daha yaygındır ve lenfatik sistemin yaralanması, tıkanması veya enfeksiyonu sonucu oluşur(2).

Gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 300 milyon hastanın filaryazis, kan yoluyla bulaşan nematodların neden olduğu bir hastalık, nedeniyle etkilendiği tahmin edilmektedir. Filaryazisli hastalarda, parazitlerin lenfatik kanalları doğrudan tıkanması nedeniyle ekstremitelerde ve genital bölgede masif şişlikler gelişir. Buna karşılık, gelişmiş ülkelerde kanser tedavisi için yapılan lenfadenektomi ve radyoterapi genellikle lenfödemin tetikleyici faktörleridir.

Lenfödem, interstisyel doku sıvısının üretimi ile bu sıvıyı taşımakla görevli lenfatik damarların kapasitesindeki azalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Lenfatik yük anormal şekilde arttığında, taşıma kapasitesi azaldığında (obstrüktif lenfödem) veya bu iki durumun bir kombinasyonu olduğunda ödem meydana gelir.

Lenfödem, etiyolojik faktörlere dayanarak **primer** veya **sekonder** olarak sınıflandırılır(3).

Primer Lenfödem

Primer lenfödem, lenfatik sistemin konjenital bir hastalığıdır. Çeşitli yaşlarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir:

¹ Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, yesilbas126@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0947-702X

kol boyutunda değişiklik veya ağırlık hissi gibi hasta raporları BCRL ile ilişkilidir. Klinik kullanım için doğrulanmış hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri mevcuttur.

- » Ölçümlerin ne sıklıkta yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Meme kanseri tedavisini takiben hastaların ziyaret sıklığı da BCRL riski dikkate alınarak risk sınıflandırmasına göre belirlenebilir (Tablo 4). Bununla birlikte, lenfödem gelişimi için en yüksek riskin tedaviden sonraki ilk dört ila beş yıl içinde olduğu ve erken müdahalenin hastalığın ilerlemesini sınırlamayı amaçladığı göz önüne alındığında, hastaların bu dönem boyunca takip edilmesi idealdir(55).
- » **Hasta eğitimi:** Hasta eğitimi her klinik ziyarete entegre edilmelidir. Hastalara BCRL belirtileri ve semptomları için nasıl kendi kendilerini izleyebilecekleri öğretilmelidir.

Ekstremitte ölçümleri ve tanısal eşikler: Üst ekstremitte tarama ölçümleri çeşitli yöntemler kullanılarak yapılabilir. Ölçüm aracı seçimi, tesislere göre değişebilir ve klinik kaynaklara ve iş akışına bağlı olabilir.

Lenfödem tanısında genellikle kabul edilen eşik değer, ekstremitte hacmi için %5 ila <%10 RV-C'dir(56). Bununla birlikte, BCRL tanısı klinikdir ve yalnızca objektif tanısal eşiklere dayanarak konulmamalıdır. Tanı, objektif ölçümlerin, hasta semptomlarının ve ekstremitte değişikliklerinin ilerleme sürecinin bir entegrasyonudur.

SONUÇ

Lenfödem, özellikle kansere bağlı durumlarda, yaşam boyu dikkatli izlem ve çok disiplinli bir yaklaşım gerektiren kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Takip eden hekimlerin lenfödemin tanısı, komplikasyonları, hasta değerlendirmesi, tedavi ve takip süreçleri konusunda bilgi ve farkındalığa sahip olmaları büyük önem taşımaktadır.

Takip eden hekimler, hem primer hem de sekonder önleme stratejileri ile lenfödem riskini en aza indirerek hastalarının yaşam kalitesini artırabilir.

Lenfödem yönetiminde multidisipliner takımların bir parçası olarak, hasta eğitimi, düzenli takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynarlar.

Kanser hastalarının tedavi süreçlerinde, lenfödem gelişim riskini azaltmaya yönelik önlemler almak, erken dönemde tanı koymak ve etkin tedavi yöntemlerini uygulamak, lenfödemi yöneten hekimin temel sorumluluklarından biridir. Bu bakış açısı, hem hastalığın kontrol altına alınmasını hem de kanser tedavisinden sonra hastaların yaşam kalitesinin korunmasını sağlar.

KAYNAKLAR

1. Loscalzo, J., et al., *Preface*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. 2022, McGraw-Hill Education: New York, NY. p. 2115-2117.
2. Normén, C., et al., *Biological Basis of Therapeutic Lymphangiogenesis*. *Circulation*, 2011. **123**(12): p. 1335-1351.
3. Levine, S.M., *Lymphedema: Complete Medical and Surgical Management*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2017. **139**(3): p. 4.
4. Kanter, M.A., *The lymphatic system: an historical perspective*. *Plast Reconstr Surg*, 1987. **79**(1): p. 131-9.
5. Mortimer, P.S. and S.G. Rockson, *New developments in clinical aspects of lymphatic disease*. *J Clin Invest*, 2014. **124**(3): p. 915-921.
6. Nonne M. *Vier Fälle von elephantiasis congenita hereditaria*. *Virchows Arch*. 1891;125:189-96.
7. Milroy W. *An undescribed variety of hereditary oedema*. *NY Med J*. 1892;56:505-8.
8. Brice, G., et al., *Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype*. *J Med Genet*, 2005. **42**(2): p. 98-102.
9. Falls, H.F. and E.D. Kertesz, *A NEW SYNDROME COMBINING PTERYGIUM COLLI WITH DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF THE EYELIDS AND LYMPHATICS OF THE LOWER EXTREMITIES*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1964. **62**: p. 248-75.
10. Witte, M.H., et al., *Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology*. *Cancer Metastasis Rev*, 2006. **25**(2): p. 159-84.
11. van der Putte, S.C., *The development of the lymphatic system in man*. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 1975. **51**(1): p. 3-60.
12. Suami, H., et al., *The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(3): p. 863-71.
13. Wenzel-Hora, B.I., et al., *Scanning electron microscopy of the initial lymphatics of the skin after use of the indirect application technique with glutaraldehyde and MERCOX as compared to clinical findings*. *Lymphology*, 1987. **20**(3): p. 126-44.
14. Mislin H. *Structural and functional relations of the mesenteric lymph vessels*. *New trends in basic lymphology; proceedings of a symposium held at Charleroi, Belgium; July 11-13, 1966*. *Experientia Suppl*. 1966;14:87-96.

15. Gashev, A.A. and D.C. Zawieja, *Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective*. *Lymphology*, 2001. **34**(3): p. 124-34.
16. Bernas, M.J., C.L. Witte, and M.H. Witte, *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: draft revision of the 1995 Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committee for discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Genoa, Italy*. *Lymphology*, 2001. **34**(2): p. 84-91.
17. Graham, P., et al., *Supraclavicular radiotherapy must be limited laterally by the coracoid to avoid significant adjuvant breast nodal radiotherapy lymphoedema risk*. *Australas Radiol*, 2006. **50**(6): p. 578-82.
18. Meek, A.G., *Breast radiotherapy and lymphedema*. *Cancer*, 1998. **83**(12 Suppl American): p. 2788-97.
19. Rönkä, R.H., et al., *Breast lymphedema after breast conserving treatment*. *Acta Oncol*, 2004. **43**(6): p. 551-7.
20. Goffman, T.E., et al., *Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery*. *Breast J*, 2004. **10**(5): p. 405-11.
21. Chatani, M., et al., *Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications*. *Strahlenther Onkol*, 1998. **174**(10): p. 504-9.
22. Gerdin, E., S. Cnattingius, and P. Johnson, *Complications after radiotherapy and radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995. **74**(7): p. 554-61.
23. Hong, J.H., et al., *Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(5): p. 1284-90.
24. Nunns, D., et al., *The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial carcinoma*. *Int J Gynecol Cancer*, 2000. **10**(3): p. 233-238.
25. Petereit, D.G., et al., *A retrospective review of nodal treatment for vulvar cancer*. *Am J Clin Oncol*, 1993. **16**(1): p. 38-42.
26. Pilepich, M.V., et al., *Surgical staging in carcinoma of the prostate: the RTOG experience*. *Radiation Therapy Oncology Group*. *Prostate*, 1984. **5**(5): p. 471-6.
27. Wrone, D.A., et al., *Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases*. *Arch Dermatol*, 2000. **136**(4): p. 511-4.
28. Starritt, E.C., et al., *Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition*. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 866-74.
29. Sabel, M.S., et al., *Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy*. *Surgery*, 2007. **141**(6): p. 728-35.
30. Armer, J.M., et al., *Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms*. *Nurs Res*, 2003. **52**(6): p. 370-9.
31. Lawenda, B.D., T.E. Mondry, and P.A. Johnstone, *Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment*. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. **59**(1): p. 8-24.
32. Brennan, M.J. and J. Weitz, *Lymphedema 30 years after radical mastectomy*. *Am J Phys Med Rehabil*, 1992. **71**(1): p. 12-4.
33. Swedborg, I., *Effects of treatment with an elastic sleeve and intermittent pneumatic compression in post-mastectomy patients with lymphoedema of the arm*. *Scand J Rehabil Med*, 1984. **16**(1): p. 35-41.
34. Deltombe, T., et al., *Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema*. *Lymphology*, 2007. **40**(1): p. 26-34.
35. Clarke, D., et al., *Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy*. *Cancer*, 1982. **49**(11): p. 2295-9.
36. Wollina, U. and B. Heinig, *(Differential diagnostics of lipedema and lymphedema : A practical guideline)*. *Z Rheumatol*, 2018. **77**(9): p. 799-807.
37. Szuba, A., M. Razavi, and S.G. Rockson, *Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema*. *J Vasc Interv Radiol*, 2002. **13**(8): p. 799-803.
38. Bae, J.S., et al., *Evaluation of lymphedema in upper extremities by MR lymphangiography: Comparison with lymphoscintigraphy*. *Magn Reson Imaging*, 2018. **49**: p. 63-70.
39. Mihara, M., et al., *Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs*. *PLoS One*, 2012. **7**(6): p. e38182.
40. *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology*. *Lymphology*, 2013. **46**(1): p. 1-11.
41. Helyer, L.K., et al., *Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients*. *Breast J*, 2010. **16**(1): p. 48-54.
42. Showalter, S.L., et al., *Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(3): p. 842-9.
43. Cemal, Y., A. Pusic, and B.J. Mehrara, *Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction*. *J Am Coll Surg*, 2011. **213**(4): p. 543-51.
44. Schmitz, K.H., et al., *Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial*. *Jama*, 2010. **304**(24): p. 2699-705.
45. Schmitz, K.H., et al., *Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(7): p. 664-73.
46. Ezzo, J., et al., *Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **2015**(5): p. Cd003475.
47. Pritschow, H. and A. Vollmer, *Lymphedema management and complete physical decongestive therapy ; a manual for treatment*. 2. , completely rev. and expanded ed. 2010, Köln: Viavital-Verl.
48. Zuther JE, Norton S, editors. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. 3rd ed. Stuttgart: ThiemeVerlag KG; 2013. p. 165-342.
49. Granzow, J.W., *Lymphedema surgery: the current state of the art*. *Clin Exp Metastasis*, 2018. **35**(5-6): p. 553-558.
50. Blumberg, S.N., et al., *Pneumatic Compression Improves Quality of Life in Patients with Lower-Extremity Lymphedema*. *Ann Vasc Surg*, 2016. **30**: p. 40-4.
51. Woo, J.H., et al., *The effect of lumbar sympathetic ganglion block on gynecologic cancer-related lymphedema*. *Pain Physician*, 2013. **16**(4): p. 345-52.
52. Gott, F.H., et al., *Negative pressure therapy in the management of lymphoedema*. *Journal of Lymphoedema*, 2018.

13(1).

53. Gatt, M., S. Willis, and S. Leuschner, *A meta-analysis of the effectiveness and safety of kinesiology taping in the management of cancer-related lymphoedema*. Eur J Cancer Care (Engl), 2017. **26**(5).
54. Roberson, M.L., et al., *Financial Burden of Lymphedema Hospitalizations in the United States*. JAMA Oncol, 2021. **7**(4): p. 630-632.
55. McDuff, S.G.R., et al., *Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. **103**(1): p. 62-70.
56. Ancukiewicz, M., et al., *Standardized method for quantification of developing lymphedema in patients treated for breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(5): p. 1436-43.

KALP SORUNLARI VE İLAÇ KAYNAKLI KARDİYAK TOKSİTE

Gamze SERİN ÖZEL¹

GİRİŞ

Birçok kanser türünün temel tedavisi olan kemoterapi, son yıllarda kanser tanılı hastaların hayatta kalma şansını büyük ölçüde artırmıştır (1). Bununla birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etki nedeni ile kısıtlanabilir ya da hastaların kardiyovasküler sağlığı için bir risk faktörü oluşturabilir (2). Kemoterapi kaynaklı kardiyak toksite kalbe reversible ya da irreversible hasar vererek kalp fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu durum kanserden kurtulan hastaların uzun vadede yaşam kalitesi açısından olumsuz bir morbidite ya da mortaliteye neden olabilir. Kemoterapi kaynaklı kardiyak toksitenin yaygınlığı, kullanılan tedavi ajanına, dozajına, tedavi süresine, hastanın yaşına ve eşlik eden komorbid hastalığına ek olarak birçok faktöre bağlı değişir. Kanser hastalarında kemoterapi kaynaklı kardiyak toksitenin genel yaygınlığı %37.5 olarak tahmin edilmektedir (3).

Kemoterapi kaynaklı kardiyotoksosite tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana türe ayrılır. Erken başlangıçla ilişkili olan tip 1 kardiyotoksosite, irreversible olup genellikle doksorubisin gibi antasiklinlerle ilişkilidir (2.3). Gecikmiş başlangıçla ilişkili olan tip 2 kardiyotoksosite ise genellikle trastuzumab gibi ilaçlara bağlı gelişir ve reversibledir.

Kemoterapi kaynaklı kardiyotoksitenin patofizyolojisi karmaşıktır ve oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal işlev bozukluğu ve kalp kasına doğrudan hasar gibi çeşitli faktörleri içerir (1).

Doksorubisin gibi antasiklinler, kardiyak miyositlerde DNA hasarı ve apoptozise neden olan reaktif oksijen radikalleri üzerinden kardiyotoksositeye neden olurken, trastuzumab, kardiyak hücrelerin hayatta kalması ve işlevi için gerekli olan HER-2 sinyal yolunu bloke ederek kardiyotoksositeye yapar. Kardiyotoksik sonuçlar tedavi sırasında, hemen sonrasında veya yıllar sonra ortaya çıkabilir ve sürekli bakım ve yönetim gerektirebilir.

Antimetabolitler, alkilleyici ajanlar ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) gibi ek kemoterapötik ilaçlar da farklı mekanizmalar aracılığıyla kemoterapite bağlı kardiyotoksositeye neden olurlar (4,5). Örneğin, 5-florourasil (5-FU) koroner kan damarlarının vazospazmına neden olarak kalp kasına giden kan akışını azaltır ve apoptozis meydana gelir.

Alkilleyici ilaçlar olan siklofosamid ve sisplatin oksidatif hasarı indükler ve proapoptotik genlerin ekspresyonunu artırır. Öte yandan, trastuzumab gibi TKI'ler mitokondriyal aktiviteye müdahale eder ve reaktif oksijen radikal oluşumunu destekler.

¹ Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Yandal asistanı, gamze_239@hotmail.com, ORCID ID: 0009-0002-3631-6771

serinitib en sık yan etki olarak sinüs bradikardisi yapar fakat genellikle hastalar asemptomatik seyreder. Beta bloker, kalsiyum kanal blokleri, digoksin gibi ilaç kullanan hastalarda başlanması önerilmemektedir.

Osimertinib

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) mutasyonu olan ileri evre KHDAK tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Osimertinib tedavisi alan hastaların ele alındığı iki çalışmada hastaların %3 ile %5'inde LVEF başlangıç seviyesine göre %10 düşmüş ya da LVEF %50'nin altına düşmüştür (44). Ancak hastaların çoğu asemptomatik olup, osimertinib tedavisi kesilmeden LVEF düzeldiği belirtilmiştir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince 3 ayda bir kardiyak disfonksiyon açısından hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca QTc uzamasına neden olan ilaçlar kullanan hastalarda osimertinib tedavisi boyunca EKG ve elektrolit takibi yapılmalıdır.

Ribosiklib

Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 yolunun inhibe eden hormon pozitif adjuvan veya ileri evre meme kanserinde kullanılan bir kinaz inhibitörüdür. Ribosiklib en sık kardiyak yan etki olarak QTc aralığının uzamasına neden olur. Tedaviye başladıktan sonra ilk 4 hafta içinde meydana gelebilir ve tedavinin kesilmesi ile düzelir. EKG, 1.kürün 14. gününde, 2.kürün başlangıcında değerlendirilmeli ve sonrasında semptom olduğu takdirde yenilenmelidir.

Sorafenib ve Sunitinib

Yapılan çalışmalarda her iki ilacın hipertansiyon ve kardiyotoksisite riski ile ilişkilendirildiği görülmüştür.

Enkorafenib ve Vemurafenib

Her iki ajanda QTc uzamasına neden olmaktadır. QT uzaması yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir.

SONUÇ

Modern tedavi yöntemleri ile çağımızda kanser kronik bir hastalık olarak tedavi edilmektedir. Tüm popülasyonlarda olduğu gibi kardiyovasküler hastalık kanser için daha önce tedavisi görmüş veya gören hastalar için de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Kanser için tedavi görmüş ve gören hasta popülasyonun her geçen gün artması nedeni ile kardiyovasküler sağlığı en iyi şekilde optimize etmeli ve kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler komplikasyonlarını en aza indirmesi gerekmektedir. Kanser tedavileri, kardiyovasküler ilaçlar ve destekleyici bakım ajanları arasındaki ilaç etkileşimi iyi yönetilmelidir. Hastalar tedavi öncesi veya tedavi süresince klavuzların önerileri doğrultusunda kardiyak açıdan takip edilmelidir. Kardiyak disfonksiyon gelişmesi durumunda veya gelişmesi yüksek riskli hastalara tedavi edici veya koruyucu amaçlı tedaviler başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nagy A, Börzsei D, Hoffmann A, et al. A comprehensive overview on chemotherapy-induced cardiotoxicity: insights into the underlying inflammatory and oxidative mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther* 2024.
2. Gorini S, De Angelis A, Berrino L, et al. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018:7582730.
3. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140.
4. More LA, Lane S, Asnani A. 5-FU cardiotoxicity: vasospasm, myocarditis, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:17.
5. Al-TaHER AY, Morsy MA, Rifaai RA, et al. Paeonol attenuates methotrexate-induced cardiac toxicity in rats by inhibiting oxidative stress and suppressing TLR4-induced NF-κB inflammatory pathway. *Mediators Inflamm* 2020; 2020:8641026.
6. Michel G Khouri I, Pamela S Douglas, John R Mackey, Miguel Martin, Jessica M Scott, Marielle Scherrer-Crosbie, Lee W Jones. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues *Circulation*. 2012 Dec;126(23):2749-63.
7. Tan TC, Neilan TG, Francis S, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol*. 2015 Jul;5(3):1517-40.
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N,

- Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM, Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy, *Circulation* 2015 Jun;131(22):1981-8. Epub 2015 May 6.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS, Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869.
 10. Zheng H, It Is Time to Abandon the Use of Body Surface Area Derived From a 100-Year-Old Formula, *Am J Med*. 2022;135(9):e308. Epub 2022 Apr 23.
 11. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR, Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673. Epub 2013 Sep 3.
 12. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A, Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337. Epub 2010 Jun 29.
 13. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, Armstrong GT, Aune GJ, Green DM, Hudson MM, Loonen J, Oeffinger KC, Robison LL, Yasui Y, Kremer LCM, Chow EJ, Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):864.
 14. Bhatia S, Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):539. Epub 2020 Dec 22.
 15. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Yap HY, Wallace S, Ewer M, Blumenschein GR, Freireich EJ Adriamycin, therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*. 1982 May;49(9):1762-6.
 16. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D, Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893. Epub 2016 Dec 5.
 17. Abdel-Qadir H, Ong G, Fazelzad R, Amir E, Lee DS, Thavendirathan P, Tomlinson G, Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(3):628.
 18. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori*. 1982;68(6):505.
 19. Rozenman Y, Gurewich J, Gotsman MS Myocardial ischemia induced by topical use of 5-fluorouracil. *Int J Cardiol*. 1995;49(3):282.
 20. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH, Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.
 21. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopecitis H, Mylonakis N, Karabelis A, Tsavari N, Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Jan;134(1):75-82. Epub 2007 Jul 17.
 22. Saif MW, Shah MM, Shah AR, Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(2):191.
 23. Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW, Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma? *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(4):231.
 24. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E, Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(11):2895.
 25. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, Chevreau C, Carrié D, Soulié P Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992;10(11):1795.
 26. Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Frieling T, Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil, *Drugs*. 1999 Apr;57(4):475-84.
 27. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, Porzio G, Lanfiuti Baldi P, Ficorella C, Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer*. 2003;88(10):1507.
 28. Chakrabarti S, Sara J, Lobo R, Eiring R, Finnes H, Mitchell J, Hartgers M, Okano A, Halfdanarson T, Grothey A, Bolus 5-fluorouracil (5-FU) In Combination With Oxaliplatin Is Safe and Well Tolerated in Patients Who Experienced Coronary Vasospasm With Infusional 5-FU or Capecitabine. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):52. Epub 2018 Oct 10.
 29. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002;13(5):797.
 30. Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakhri MG, Cartwright TH, Posey JA, King TR, von Borstel RW, Bamat MK, Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer*. 2017;123(2):345. Epub 2016 Sep 13.
 31. Cote GM, Sawyer DB, Chabner B, ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(22):2150-3.
 32. Keefe DL, Trastuzumab-associated cardiotoxicity *Cancer* 2002;95(7):1952
 33. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7820.
 34. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE Jr, Roe MT, Wood F, Paton V, Holmgren E, Mahaffey KW, Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3416. Epub 2010 Jun 7.

35. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, Marks L, Davidson N, Martino S, Kaufman P, Kutteh L, Dakhil SR, Perez EA, Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2638. Epub 2009 Apr 6.
36. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012;23(4):897.
37. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, Munster PN Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2859.
38. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N ,Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673.
39. Arbuuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, Oakes M, McGuire W, Reed E, Gibbs H A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;
40. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisleroth A, Ziegler J ,Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141(6):758.
41. Tomirotti M, Riundi R, Pulici S, Ungaro A, Pedretti D, Villa S, Scanni A ,Ischemic cardiopathy from cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). *Tumori.* 1984;70(3):235.
42. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Park YC, Parekh TV, Poveda AM Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer.* 2012 Oct;48(15):2361-8. Epub 2012 Apr 26.
43. House KW, Simon SR, Pugh RP Chemotherapy-induced myocardial infarction in a young man with Hodgkin's disease. *Clin Cardiol.* 1992;15(2):122.
44. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN Cardiac Safety of Osimertinib: A Review of Data. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):328. Epub 2020 Dec 23.

DERİN VENTROMBOZU/PULMONER EMBOLİ

Atilla ÇİFTÇİ¹

GİRİŞ

Tromboembolizm büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen kanserli kişilerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve bu kişilerde kanserin kendisinden sonra önde gelen en önemli ölüm nedenlerinden biridir (1). Tümör spesifik medyatörlerce prokoagülan moleküllerin ekspresyonu ve salınımı artar. Böylece kan ve damar hücrelerini (plateletler, lökositler ve endotel hücreleri) aktive ederek pıhtılaşma potansiyellerini artırır (2). Ayrıca kanser tedavisi sırasında antikanser ilaçlarla endotel aktivasyonu meydana gelir. Tüm bu nedenlerle kanserli bireylerde venöz tromboemboli (VTE) riski, kanseri olmayanlara kıyasla tüm yaş gruplarında daha yüksek olup bu risk genel nüfusa göre dokuz kat daha yüksek olmuştur. VTE'si olan kanserli bireylerin ölüm oranı, VTE'si olmayanlara kıyasla iki ila üç kat daha yüksektir (3). Solid tümörleri olan hastalarda VTE olay riski yüksek olmasına rağmen tedavi sırasında kanama riskini de beraberinde getirdiği için prof-laktik antikoagülan tedavi önerisi net değildir (4).

Trombotik risk, kanser türüne bağlı olarak değişiklik göstermekte olup pankreas, mide, akciğer kanseri veya primer beyin tümörü olan hastalar en yüksek riske sahip olanlar arasında yer almak-

tadır. Ancak toplumdaki kanserle ilişkili tromboz (KİT) yükü, özellikle meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi daha yaygın maligniteler tarafından belirlenir (5). Cerrahi rezeksiyon geçiren kanser hastaları, malign olmayan hastalıklar için ameliyat geçirenlere kıyasla perioperatif ve postoperatif venöz tromboembolik hastalık (VTE) açısından belirgin şekilde daha yüksek bir risk taşımaktadır (6).

VENÖZ TROMBOEMBOLİ TANISI

VTE, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) içerir. Bacaklarda DVT'nin klinik belirtileri arasında kızarıklık, hassasiyet, şişme, gode bırakan ödem ve kollateral yüzeysel venlerin görünümü yer alırken, PE'nin belirtileri arasında dispne, göğüs ağrısı, öksürük, taşikardi, siyanoz, baş dönmesi, bayılma ve aşırı terleme yer almaktadır.

Belirti ve semptomlar spesifik olmadığı için VTE tanısı, tek başına klinik bulgulara dayanamaz. Tanıyı doğrulamak için görüntüleme gereklidir. Genel popülasyonda, DVT şüphesi durumunda kompresyon ultrasonografisi (CUS) ve PE şüphesi durumunda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (CTPA) için kimlerin sevk edilmesi gerek-

¹ Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, atillaciftciimd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4335-8232

KAYNAKLAR

- Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632-4.
- Falanga A, Schiepati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36.
- Mulder FI, Horvath-Puho E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137(14):1959-69.
- Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019;30(6):897-907.
- Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57-65.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):867-71.
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 2016;388(10063):3060-73.
- Geersing G, Zuithoff N, Kearon C, Anderson D, Ten Cate-Hoek A, Elf J, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *Bmj*. 2014;348.
- van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172-9.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71.
- Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(6):1087-93.
- Akl EA, Kahale L, Sperati F, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD009447.
- Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakian IG, Etxandia-Ikobaltzeta I, Yosucio VE, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD009447.
- Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanahara N, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1440-8.
- Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res*. 2010;125(3):e65-70.
- Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD005258.
- Zaghiyan KN, Sax HC, Miraflor E, Cossman D, Wagner W, Mirocha J, et al. Timing of Chemical Thromboprophylaxis and Deep Vein Thrombosis in Major Colorectal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2016;264(4):632-9.
- Selby LV, Sovel M, Sjöberg DD, McSweeney M, Douglas D, Jones DR, et al. Preoperative Chemoprophylaxis is Safe in Major Oncology Operations and Effective at Preventing Venous Thromboembolism. *J Am Coll Surg*. 2016;222(2):129-37.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
- Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2384-90.
- Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011;254(1):131-7.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
- Carrier M, Altman AD, Blais N, Diamantouros A, McLeod D, Moodley U, et al. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *Am J Surg*. 2019;218(3):537-50.
- Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;259(4):665-9.
- Hakoum MB, Kahale LA, Tzolakian IG, Matar CF, Yosucio VE, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD006649.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
- McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21.

28. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
29. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD006650.
30. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberte F, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(1):14-22.
31. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
32. Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahe I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest.* 2022;161(3):781-90.
33. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(5):452-67.
34. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-6.
35. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028-35.
36. Moik F, Colling M, Mahe I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):619-34.
37. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3607-12.
38. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):905-15.
39. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sanchez-Lopez V, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2018;119(8):915-21.

KANSER İLİŞKİLİ YORGUNLUK

Mustafa SEYYAR¹

GİRİŞ

Kanser ilişkili yorgunluk (KİY), kanser veya kanser tedavisiyle ilişkili, son fiziksel aktiviteyle orantılı olmayan ve olağan işlevselliği engelleyen, üzücü, kalıcı, subjektif bir fiziksel, duygusal ve/veya bilişsel yorgunluk veya bitkinlik hissi olarak tanımlanır (1,2). KİY kanser hastalarında yaygın bir sorundur. Çoğu hasta tedavi sürecinde bir düzeyde yorgunluk yaşar ve yaklaşık üçte biri tedavi sonrasında yıllarca süren kalıcı yorgunluk yaşar (3,4). Günlük yaşam yorgunluğu genellikle geçici olup dinlenme ile hafifler. KİY diğer yorgunluk türlerinden farklı olarak daha şiddetli ve kalıcı olması nedeniyle hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevlerini önemli ölçüde etkiler. Ayrıca, yaşam kalitesi üzerinde büyük bir olumsuz etki yaratarak hastaların genel sağlığını ve tedaviye uyumlarını düşürür.

KİY kanser ve kanser tedavisi ile ilişkili en sıkıntılı semptomlardan biri olarak tanımlanmaktadır, ancak yorgunluk sürekli olarak yetersiz rapor edilmekte ve tedaviye bağlı morbiditenin potansiyel olarak düzeltilebilir bir nedeni olarak göz ardı edilmektedir (5). Son zamanlarda; tedavi sırasında ve hayatta kalma sürecinde KİY için tarama ve tedavi, onkolojide destekleyici bakımın ana odak-

larından biri haline gelmiş ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kanser Ağı (NCCN) gibi önemli onkoloji kılavuzlarının konusu olmuştur (6).

KİY sadece fiziksel bir semptom değil, aynı zamanda bilişsel ve duygusal alanları da etkiler. Bu durum, hastaların işlevselliklerini sınırlarken bağımsız yaşam kapasitelerini de azaltır. Tedavi sürecinde bu semptomun yönetimi, hastaların genel prognozunu iyileştirme açısından kritik öneme sahiptir.

Epidemiyolojik verilere göre KİY'in yaygınlığı, kanser türü ve uygulanan tedavi yöntemine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle ileri evre kanser veya kemik metastazları olan hastaların %75'inden fazlasını etkilemektedir (7). Hastaların %40 kadarı kanser teşhisinde, %80-90'ı kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) sırasında, özellikle %17-21'i tek başına KT sırasında ve %33-53'ü KT ve RT birlikteliği sırasında yorgunluk bildirmektedir (2). Ayrıca, hormonal tedavi, hedefli tedavi ve immünoterapi yorgunluktan sorumlu olabilir. İmmünoterapi ile ilişkili KİY'in görülme sıklığı %12'den %37'ye değişmektedir. İmmünoterapi; KT, monoklonal antikorlar, anti-anjiyojenik ajanlar ve hedefe yönelik tedavilerle

¹ Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mustafaseyyar27@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4841-7994

Ginseng türleri ile ilgili çalışmalarda farklı ginseng türlerinin ve dozlarının kullanılması, kayıtlı hastaların ve kanser türlerinin değişkenliği nedeniyle çok heterojendir. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü, faz III bir çalışmada 8 hafta boyunca plaseboya karşı 2000 mg Wisconsin ginsengi verilmiştir. 8. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Aktif tedavi gören hastalarda daha fazla fayda sağladığı bildirilmiştir. Toksik etkiler önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Ginsengin yaygın kullanımının önerilmesiyle ilgili bir endişe, ilaç etkileşimi potansiyelidir (özellikle varfarin, monoamin oksidaz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, kolesterol düşürücü ajanlar, antiplatelet ajanlar, trombolitik ajanlar, diüretikler, hormonal ajanlar ve bazı kemoterapi ilaçları ile). İn vitro çalışmalar ginsengin CYP3A4'ü inhibe ettiğini göstermiştir.

TAKİP

Hastaların düzenli olarak izlenmesi, KİY yönetiminde kritik bir role sahiptir. Takip süreci, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve semptom yönetiminin optimize edilmesi için önemlidir.

1. Düzenli Kontroller: KİY semptomları, belirli aralıklarla izlenmeli ve şiddeti kaydedilmelidir. Aktif tedavi alanlar her vizitte yorgunluk açısından sorgulanmalıdır.
2. Eğitim ve Danışmanlık: Hastaların ve ailelerin yorgunluk yönetimi konusunda bilgilendirilmesi tedavi uyumunu artırabilir. Eğitim programları hastaların kendilerini daha iyi yönetmelerine yardımcı olmaktadır.
3. Psikososyal Destek: Takip sürecinde psikolojik destek sağlanması, hastaların genel refahını artırır ve semptom yönetimine olumlu katkı sağlar.

SONUÇ

KİY kanser tedavisi alan hastalarda en sık karşılaşılan ve yönetimi zor olan semptomlardan biridir. Bu semptom hastaların yaşam kalitesini ciddi şe-

kilde etkilerken, tedaviye uyumlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle KİY'in doğru bir şekilde tanınması, etkili bir şekilde yönetilmesi ve uzun dönemli takip edilmesi hayati önem taşımaktadır.

Multidisipliner yaklaşımlar ve bireyselleştirilmiş tedavi planları, KİY'in yönetiminde başarıyı artırmak için kritik öneme sahiptir. Hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak, bu semptomun etkilerini en aza indirmeye yardımcı olacaktır. İleriye dönük daha fazla araştırma, KİY'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve daha yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597e609.
2. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl*. 2012;109:161e167.
3. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18:743.
4. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13:589.
5. Stone P, Richardson A, Ream E, et al. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum*. *Ann Oncol* 2000; 11:971.
6. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK, et al. A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Curr Oncol* 2013; 20:e233.
7. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, et al. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98:1786.
8. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PDL1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015;26:2375e2391.
9. Oxnard GR, Ramalingam SS, Ahn M, et al. Preliminary results of TATTON, a multiarm phase Ib trial of AZD9291 combined with MEDI4736, AZD6094 or selumetinib in EGFR-mutant lung cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:15s.
10. Janda M, Gerstner N, Obermair A, et al. Quality of life changes during conformal radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1322.
11. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:691.

12. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32:1840.
13. NCCN Guidelines for Cancer related fatigue (v1.2025) available online at <https://www.nccn.org/guidelines/> (Accessed on November 11, 2024).
14. Morrow GR. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *Oncologist*. 2007;12(Suppl 1):1e3.
15. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12(Suppl 1):22e34.
16. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, et al. Recommendations for high priority research on cancer-related Fatigue in children and adults. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1432e1440.
17. ICD-11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
18. Stone P, Hardy J, Broadley K. Fatigue in cancer patients: A review of measurement tools. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1):34-40.
19. Fisher MI, Davies C, Lacy H, et al. Oncology Section EDGE Task Force on cancer: measures of cancer-related fatigue - a systematic review. *Rehabil Oncol*. 2018;36:93e105.
20. Mendoza TR, Wang XS, Kugaya A, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients; use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85:1186e1196.
21. Given B, Given CW, Sikorskii A, et al. Establishing mild, moderate, and severe scores for cancer-related symptoms: how consistent and clinically meaningful are interference-based severity cutpoints? *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:126e135.
22. Weis J, Wirtz MA, Tomaszewski KA, EORTC Quality of Life Group, et al. Sensitivity to change of the EORTC quality of life module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-Fa12): results from the international psychometric validation. *Psychooncology*. 2019;28(8):1753e-1761.
23. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:1670.
24. Brown P, Clark MM, Atherton P, et al. Will improvement in quality of life (QOL) impact fatigue in patients receiving radiation therapy for advanced cancer? *Am J Clin Oncol* 2006; 29:52.
25. Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Alterio D, et al. Fatigue during head-and-neck radiotherapy: prospective study on 117 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:403.
26. Romito F, Montanaro R, Corvasce C, et al. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Support Care Cancer* 2008; 16:943.
27. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep* 2007; 30:737.
28. Basch E, Schrag D, Henson S, et al. Effect of Electronic Symptom Monitoring on Patient-Reported Outcomes Among Patients With Metastatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:2413.
29. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1110.
30. de Raaf PJ, de Klerk C, Timman R, et al. Systematic monitoring and treatment of physical symptoms to alleviate fatigue in patients with advanced cancer: a randomized-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:716.
31. Littlewood TJ, Kallich JD, San Miguel J, et al. Efficacy of darbepoetin alfa in alleviating fatigue and the effect of fatigue on quality of life in anemic patients with lymphoproliferative malignancies. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31:317.
32. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;1:961e968.
33. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2012;43:1e24.
34. Kampshoff CS, Chinapaw MJ, et al. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise after chemotherapy (REACT) study. *BMC Med*. 2015;13:275e281.
35. Mustian K, Morrow G, Carroll J, et al. Integrative non-pharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12:52e67.
36. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*. 2004;100:1302e1310.
37. Williams SA, Schreiber AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res*. 2005;18:138e147.
38. Given C, Given B, Rahbar M, et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:507e516.
39. Goedendorp MM, Gielissen ME, Verhagen CA, et al. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006953.
40. Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. *Cancer*. 2010;116:5102e5110.
41. Kerr CW, Drake J, Milch RA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43:68e77.
42. Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, et al. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. *BJU Int*. 2015;116:744e752.
43. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:650e652.

44. Stone PC. Methylphenidate in the management of cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2013; 31:2372.
45. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol*. 2003;21:4635e4641.
46. Roscoe JA, Morrow JR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89:243e249.
47. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer L, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3076e3082.
48. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:3221e3228.
49. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3864e3869.
50. Lesser GJ, Case D, Stark N, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer. *J Support Oncol*. 2013;11:31e42.

KANSER HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARI

Oğuzcan KINIKOĞLU¹

GİRİŞ

Uyku Bozukluklarının Prevelansı ve Etkileri

Uyku bozuklukları, modern toplumlarda yaygın olarak görülen ve bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bu bozukluklar, yalnızca bireylerin günlük işlevselliğini değil, aynı zamanda uzun vadede fiziksel ve zihinsel sağlıklarını da etkileyebilir. Örneğin, uyku bozuklukları, tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların gelişimi ve komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde insomniya, obstrüktif uyku apnesi ve huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozukluklarının genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bulunmuştur (1).

Genç yetişkinlerde de uyku bozuklukları oldukça yaygındır ve bu durum, yaşam kalitesinin düşmesine ve mortalitenin artmasına neden olabilir (2). Üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmalar, uyku bozukluklarının akademik performansı olumsuz etkilediğini ve özellikle kadın öğrencilerde düşük not ortalamaları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3). Los Angeles metropol alanında yapılan bir araştırma, yetişkinlerin

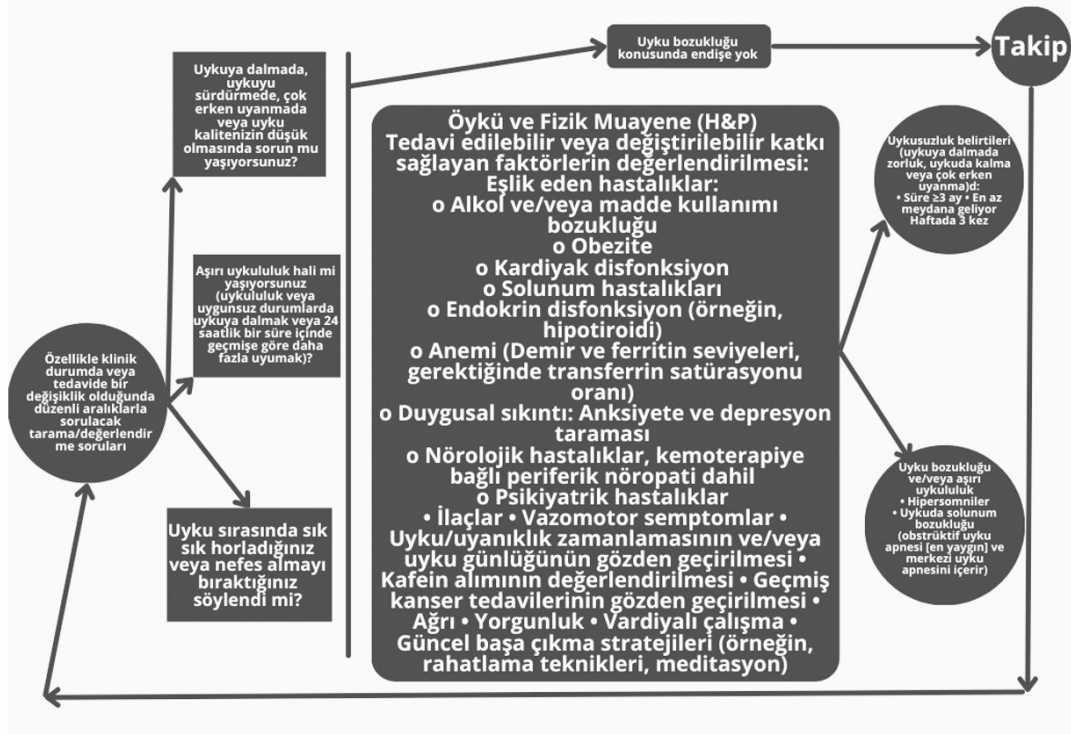
%52,1'inde uyku bozukluklarının mevcut olduğunu ve bu bozuklukların genellikle erken yaşlarda başladığını ortaya koymuştur (4). Benzer şekilde, Hollanda'da yapılan bir çalışmada, genel uyku bozukluğu yaygınlığı %32.1 olarak rapor edilmiştir (5). İsrail'de yapılan bir başka çalışmada ise, uyku bozukluklarının genel yaygınlığı %9 olarak belirlenmiştir (6).

Çinli üniversite öğrencileri arasında yapılan bir meta-analiz, uyku bozukluklarının yaygın olduğunu ve bu durumun önlenmesi ve tedavisi için daha fazla dikkat gerektiğini vurgulamaktadır (7). Psikiyatrik hastalıklara sahip bireylerde de uyku bozuklukları sık görülmekte ve bu durum, hastaların genel sağlık durumunu daha da kötüleştirebilmektedir (8,9).

Uyku Bozukluklarının Tedavi Yönetimi ve Prognozdaki Önemi

Uyku bozukluklarının erken teşhisi ve tedavisi, özellikle ruh sağlığı alanında, hastaların genel işlevselliği ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Örneğin, uyku bozukluklarının erken tespiti ve tedavisi, ruhsal bozuklukların semptomlarını azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir (1).

¹ Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ogokinikoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5983-3291



Şekil 1. Kanser Hastalarında Uyku Bozukluklarını Saptama Tarama Algoritması (30)

KAYNAKLAR

- Schipper S, Van Veen M, Elders P, Van Straten A, Van Der Werf Y, Knutson K, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia* [Internet]. 2021;64:2367–77. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disorders-in-people-with-type-2-diabetes-and-schipper-veen/e51bbaf6d3785296a1defbc495b23de2/>
- McArdle N, Ward S, Bucks R, Maddison K, Smith A, Huang RC, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep* [Internet]. 2020; Available from: <https://consensus.app/papers/the-prevalence-of-common-sleep-disorders-in-young-adults-a-mcardle-ward/e675c39d96df58ea9221a5a4318b89d3/>
- Salmani A Al, Shidhani A Al, Qassabi SS Al, Yaaribi SA Al, Musharfi AM Al. Prevalence of sleep disorders among university students and its impact on academic performance. *Int J Adolesc Youth* [Internet]. 2020;25:974–81. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-of-sleep-disorders-among-university-students-salmani-shidhani/465daa7d4fc9592390cdcc00853a5c1a/>
- Bixler E, Kales A, Soldatos C, Kales J, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1979;136 10:1257–62. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-of-sleep-disorders-in-the-los-angeles-bixler-kales/62b51dde23d753ce9f9ed011f985762d/>
- Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders

- in The Netherlands. *Sleep Med*. 2017 Feb 1;30:229–39.
- Fund N, Green A, Chodick G, Orin M, Koren G, Shalev V, et al. The epidemiology of sleep disorders in Israel: results from a population-wide study. *Sleep Med*. 2020 Mar 1;67:120–7.
- Li L, Wang YY, Wang SB, Zhang L, Li L, Xu DD, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese university students: a comprehensive meta-analysis. *J Sleep Res* [Internet]. 2018;27. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-of-sleep-disturbances-in-chinese-university-li-wang/39d8c01659375785b29ad520a50048e9/>
- Mondal G, Bajaj V, Goyal B, Mukherjee N. Prevalence of sleep disorders and severity of insomnia in psychiatric outpatients attending a tertiary level mental health care facility in Punjab, India. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2018;32:8–13. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-of-sleep-disorders-and-severity-of-insomnia-in-mondal-bajaj/f4457df08e1250949d8c12547a9e15bd/>
- Hombali A, Seow E, Yuan Q, Chang SHS, Satghare P, Kumar S, et al. Prevalence and correlates of sleep disorder symptoms in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019;279:116–22. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-and-correlates-of-sleep-disorder-symptoms-in-hombali-seow/5c25b7f7fd0c525393991582cc659b46/>
- Farrell P, Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med* [Internet].

- 2017;15. Available from: <https://consensus.app/papers/recognition-and-treatment-of-sleep-disordered-breathing-farrell-richards/684a36150855575ab32508f4bda0a880/>
11. Büttner-Teleagă A, Kim YT, Osel T, Richter K. Sleep Disorders in Cancer—A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disorders-in-cancer%E2%80%94systematic-review-b%C3%BCttnerteleag%C4%83-kim/84722c5af2405103acad12e221565781/>
 12. Mogavero M, Delrosso L, Fanfulla F, Bruni O, Ferri R. Sleep disorders and cancer: State of the art and future perspectives. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2020;56:101409. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disorders-and-cancer-state-of-the-art-and-future-mogavero-delrosso/dbd3d60883b9535e8d5cdea94c9c1573/>
 13. Tong H, Li JR, Feng Y, Li S, Qiu H, Hong J. The Association Between Sleep Disturbance and Proinflammatory Markers in Patients With Cancer. *Cancer Nurs* [Internet]. 2022;46. Available from: <https://consensus.app/papers/the-association-between-sleep-disturbance-and-tong-li/a953e902496d5a9caa397673d382fe84/>
 14. Almendros I, Martínez-García M, Farré R, Gozal D. Obesity, sleep apnea, and cancer. *Int J Obes* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://consensus.app/papers/obesity-sleep-apnea-and-cancer-almendros-mart%C3%ADnez-garc%C3%ADa/24b912fa56655efcac489eb2fb5afcb5/>
 15. Santoso A, Jansen F, De Vries R, Leemans C, Straten A, Leeuw I, et al. Prevalence of sleep disturbances among head and neck cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2019;47:62–73. Available from: <https://consensus.app/papers/prevalence-of-sleep-disturbances-among-head-and-neck-santoso-jansen/2f090c35b0bc590d84b637a27e982fee/>
 16. Strik H, Cassel W, Teepker M, Schulte T, Riera-Knorrenschild J, Koehler U, et al. Why Do Our Cancer Patients Sleep So Badly? Sleep Disorders in Cancer Patients: A Frequent Symptom with Multiple Causes. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2021;44:469–75. Available from: <https://consensus.app/papers/why-do-our-cancer-patients-sleep-so-badly-sleep-disorders-in-strik-cassel/c19274a620da5a9f9c1c055e2e723104/>
 17. Davidson J, MacLean A, Brundage M, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* [Internet]. 2002;54 9:1309–21. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disturbance-in-cancer-patients-davidson-maclean/829637028da054ee8220ccc847250544/>
 18. Lowery-Allison A, Eldridge-Smith E. Sleep and Cancer. *Psychooncology* [Internet]. 2021; Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-and-cancer-lowery-allison-eldridge-smith/24127f5fd4d55444831c0c84617ab334/>
 19. Roscoe J, Kaufman M, Matteson-Rusby S, Palesh O, Ryan J, Kohli S, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* [Internet]. 2007;12 Suppl 1:35–42. Available from: <https://consensus.app/papers/cancer-related-fatigue-and-sleep-disorders-roscoe-kaufman/ae67e7af96354dcb05fc146e73f0336/>
 20. Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2004;12:355–9. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disorders-in-advanced-cancer-patients-prevalence-mercadante-girelli/4828414095af5a4f9073e2e6ec6eb9e1/>
 21. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Ulusakarya A, Ortiz-Tudela E, Capuron L, Innominato P. Sleep disruption in breast cancer patients and survivors. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2013;11 12:1523–30. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-disruption-in-breast-cancer-patients-and-survivors-palesh-alldridge-gerry/8ab5d0dd7c265525a7a385b6f49cee23/>
 22. Souza RCS, Santos M Dos, Valota IADC, Sousa CS, Calache ALSC. Factors associated with sleep quality during chemotherapy: An integrative review. *Nurs Open* [Internet]. 2020;7:1274–84. Available from: <https://consensus.app/papers/factors-associated-with-sleep-quality-during-souza-santos/90411559566f5383b992cba44efbdf35/>
 23. Walker W, Borniger J. Molecular Mechanisms of Cancer-Induced Sleep Disruption. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20. Available from: <https://consensus.app/papers/molecular-mechanisms-of-cancer-induced-sleep-disruption-walker-borniger/a063c182edbe51559c016f08461b66ee/>
 24. Strøm L, Danielsen J, Amidi A, Egusquiza ALC, Wu L, Zachariae R. Sleep During Oncological Treatment – A Systematic Review and Meta-Analysis of Associations With Treatment Response, Time to Progression and Survival. *Front Neurosci* [Internet]. 2022;16. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-during-oncological-treatment-%E2%80%93a-systematic-review-str%C3%B8m-danielsen/12aad2e5f73a556b9aef5bedaf12754/>
 25. Fortner B, Stepanski E, Wang S, Kasproicz S, Durrence H. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2002;24 5:471–80. Available from: <https://consensus.app/papers/sleep-and-quality-of-life-in-breast-cancer-patients-fortner-stepanski/d31335d3c59c55aead503f2069797163/>
 26. Chang WP, Chang YP. Meta-Analysis of Changes in Sleep Quality of Women with Breast Cancer before and after Therapy. *Breast Care* [Internet]. 2020;15 3:227–35. Available from: <https://consensus.app/papers/meta-analysis-of-changes-in-sleep-quality-of-women-with-chang-chang/8c76f5061ab0560181a99b6e677a56e0/>
 27. Eldin EST, Younis S, Aziz L, Eldin AT, Erfan ST. Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *J BUON* [Internet]. 2019;24 2:529–34. Available from: <https://consensus.app/papers/evaluation-of-sleep-pattern-disorders-in-breast-cancer-eldin-younis/9cfc9f88b5ba5b5fbc31924b30fb8a94/>
 28. Savard J, Liu L, Natarajan L, Rissling M, Neikrug A, He F, et al. Breast cancer patients have progressively impaired sleep-wake activity rhythms during chemotherapy. *Sleep* [Internet]. 2009;32 9:1155–60. Available from: <https://consensus.app/papers/breast-cancer-patients-have-progressively-impaired-savard-liu/6b0f30cb4f9d588da5db702831499e12/>
 29. Madsen M, Huang C, Gögenur I. Actigraphy for measurements of sleep in relation to oncological treatment of patients with cancer: a systematic review. *Sleep Med Rev*

- [Internet]. 2015;20:73–83. Available from: <https://consensus.app/papers/actigraphy-for-measurements-of-sleep-in-relation-to-madsen-huang/7fb70d80c7885ff29a16ea3a78ab2a36/>
30. Ansbaugh S, Advocate Saro Armenian P, Scott Baker K, Ballinger TJ, Demark-Wahnefried W, Paul Fairman N, et al. NCCN Guidelines Version 2.2024 Survivorship. 2024.
 31. Yennu S, Carmack C, Balachandran D, Williams J, Lu Z, Park M, et al. Multimodal therapy for the treatment of sleep disturbance in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018; Available from: <https://consensus.app/papers/multimodal-therapy-for-the-treatment-of-sleep-disturbance-yennu-carmack/ff754e78c0675173b44194f09f9d7866/>
 32. Kim HK, Kim JH. Pharmacological Treatment for Sleep Disturbance in Patients with Cancer-A Systematic Review. 2010;49:26–36. Available from: <https://consensus.app/papers/pharmacological-treatment-for-sleep-disturbance-in-kim-kim/08c78b6d74f4561d86213f553aec918e/>
 33. Fujii R, Hasuo H, Sakuma H, Okada M, Uchitani K. The efficacy and safety of intravenous chlorpromazine treatment for sleep disturbance in patients with incurable cancer, with oral administration difficulty: a 1-week, prospective observational study. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021; Available from: <https://consensus.app/papers/the-efficacy-and-safety-of-intravenous-chlorpromazine-fujii-hasuo/2d343e72497b56c2939aeb647bb6b5d/>
 34. Luo Y, He H, Cao C, Xu R, Tian X, Jiang G. Efficacy of non-pharmacological interventions on sleep quality in patients with cancer-related insomnia: a network meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15. Available from: <https://consensus.app/papers/efficacy-of-nonpharmacological-interventions-on-sleep-luo-he/48f22e4f5f71573397bf508f0d4477b9/>

KANSER HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEV BOZUKLUĞU

Eyyüp ÇAVDAR¹

GİRİŞ

Kanser, kardiyovasküler hastalıklarla birlikte en yaygın görülen ve en fazla ölüme neden hastalıklardan biri olarak son yıllarda giderek artan öneme sahip bir sistemik hastalıktır (1). Bu durum, modern tıbbın en önemli mücadele alanlarından biri olmasına sebep olmuştur. Gelişen ve sayısı artan tedavi seçenekleri insan ömrünü uzatmayı başardı. Ancak tedavi süreçleri kanserin ilerlemesini durdurmayı veya remisyona sokmayı amaçlarken, hastaların yaşam kalitesini etkileyen yan etkiler de beraberinde gelmektedir (2).

Kanserin direkt/dolaylı etkisi ya da antikanser tedavilerin yan etkilerden biri olan bilişsel işlev bozukluğu, özellikle kemoterapi gören hastalarda sıkça gözlemlenen bir durumdur. Hastalar özellikle bellek kaybı ya da bilişsel semptomlarla başvuru-bilirler ancak semptom yelpazesi oldukça geniştir (3). Belirgin semptomlar vermediği sürece tanısı zor olduğundan bilinenin aksine görülme sıklığı azımsanmayacak seviyededir. Fransada yapılan bir çalışmada bilişsel şikayetler kemoterapiden sonra meme kanseri hastalarının yarısından fazlası tarafından bildirilmiştir (4). Hastaların nesnel ve öznel problemleri arasındaki ilişki net değildir ve

asıl sebep genellikle psikolojik faktörler olarak düşünülmektedir (5).

Son yıllarda sayısı artan bildirimler, kanser tedavilerine ve hastalığın mekanizmalarına odaklanmışlardır. Güncel kanser tedavileri (kemoterapi, hormonal müdahaleler, immunoterapi, radyoterapi vb.), zihinsel süreçleri olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle kemoterapinin kullanımındaki sıklığıyla paralel olarak çalışmalar daha çok kemoterapi ilişkisini araştırırken “kemobeyin” olarak da bilinen, kanser tedavisinin erken ve geç dönemlerinde ortaya çıkabilen kognitif bozukluk tanımlanmıştır (6).

Bilişsel işlev bozukluğu, dikkat, hafıza, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızında azalma gibi sorunlarla kendini gösterir. Bu durum, hastaların günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyerek psikososyal sorunlara yol açabilir. Hasar gören fonksiyonların ne zaman geri döneceği ya da ne kadarının kalıcı olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir. Wefel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-kanser tedavilerden olan kemoterapiden bir yıl sonra, bilişsel gerileme yaşayan hastaların yalnızca %50’si iyileşme gösterirken, diğer %50’si iyileşme olmaksızın bilişsel işlevlerde yalnızca stabilizasyon göstermiştir (7).

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, eyyupcavdar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5885-3047

Tablo 3. Kanser Hastalarında Bilişsel İşlev Bozukluğu Takip Önerileri Tablosu

İzleme ve Öneriler	Yapılması Gereken Zamanlar	Tekrar Süresi	Kullanılan Yöntemler
Düzenli Bilişsel Değerlendirmeler	Tedavi başlangıcında, tedavi sırasında, tedavi sonrasında	3-6 ayda bir (Joly et al., 2016)	Kapsamlı nöropsikolojik testler (ör. MoCA, MMSE), Hızlı tarama testleri ve öznel bilişsel değerlendirme ölçekleri
Multidisipliner Yaklaşım	Sürekli	N/A	N/A
Hasta ve Aile Eğitimi	Tanı konulduktan hemen sonra ve tedavi sürecinde	6 ayda bir (Ahles a Root, 2018)	Eğitim materyalleri ve danışmanlık
Teknoloji Kullanımı	Tedavi başlangıcında ve düzenli aralıklarla	1-3 ayda bir (Vardy et al., 2014)	Mobil uygulamalar ve bilişsel test yazılımları
Psikososyal Destek	Tedavi süresince ve sonrasında	Gerektiğinde (Loh et al., 2016)	Psikososyal destek hizmetleri
Tedavi Planlarının Düzenlenmesi	Tedavi başlangıcında ve her ilaç değişiminde	Gerektiğinde (Myers, 2012)	Tedavi planı düzenlemeleri
Nöropsikolojik Testler	Tedavi başlangıcında ve her 6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Nöropsikolojik testler
Biyobelirteç Analizleri	Tedavi başlangıcında ve her 6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Biyobelirteç analizleri
MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)	Tedavi başlangıcında ve her 1-2 yılda bir	1-2 yılda bir	MRG
Kapsamlı Nöropsikolojik Testler (MoCA, MMSE)	Tedavi başlangıcında ve her 6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	MoCA, MMSE
Hızlı Tarama Testleri	Tedavi başlangıcında ve her 6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Hızlı tarama testleri
Öznel Bilişsel Değerlendirme Ölçekleri	Tedavi başlangıcında ve her 6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Öznel bilişsel değerlendirme ölçekleri

KAYNAKLAR

- Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study *Lancet*. 2020;395(10226):785-794. doi:10.1016/S0140-6736(19)32007-0
- Peters E, Mendoza Schulz L, Reuss-Borst M. Quality of life after cancer-How the extent of impairment is influenced by patient characteristics. *BMC Cancer*. 2016;16(1):787. doi:10.1186/s12885-016-2822-z
- Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals Oncology*. 2019;30(12):1925-1940. doi:10.1093/annonc/mdz410
- Lange M, Licaj I, Clarisse B, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Medicine*. 2019;8(5):2654-2663. doi:10.1002/cam4.2069
- Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(11):791-801. doi:10.1093/jnci/djt073
- Nguyen LD, Ehrlich BE. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*. 2020;12(6):e12075. doi:10.15252/emmm.202012075
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, et al. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer*. 2004;101(3):466-75. doi: 10.1002/cncr.20393
- Weiss MJ. New insights into erythropoietin and epoetin alfa: mechanisms of action, target tissues, and clinical applications. *Oncologist*. 2003;8 Suppl 3:18-29.
- Meyers CA. Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(1):75-85.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute mye-

- logenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-793. doi:10.1002/cncr.21234
11. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. 2003;8(4):201-216.
 12. Staat K, Segatore M. The phenomenon of chemo brain. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2005;9(6):713-721. doi:10.1188/05.CJON.713-721
 13. Jean-Pierre P. Management of Cancer-related Cognitive Dysfunction-Conceptualization Challenges and Implications for Clinical Research and Practice. *US Oncology*. 2010;6:9-12. doi:10.17925/ohr.2010.06.0.9
 14. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11(2):141-168. doi:10.1038/nrd3628
 15. Holohan KN, Von Ah D, McDonald BC, Saykin AJ. Neuroimaging, cancer, and cognition: state of the knowledge. *Seminars in Oncology Nursing*. 2013;29(4):280-287. doi:10.1016/j.soncn.2013.08.008
 16. Deprez S, Billiet T, Sunaert S, Leemans A. Diffusion tensor MRI of chemotherapy-induced cognitive impairment in non-CNS cancer patients: a review. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):409-435. doi:10.1007/s11682-012-9220-1
 17. Castel H, Denouel A, Lange M, Tonon MC, Dubois M, Joly F. Biomarkers Associated with Cognitive Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:138. doi:10.3389/fphar.2017.00138
 18. Schagen SB, Klein M, Reijneveld JC, et al. Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014;12(1):29-40. doi:10.1016/j.ejcsup.2014.03.003
 19. de Groot M, Douw L, Sizoo EM, et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology*. 2013;15(2):216-223. doi:10.1093/neuonc/nos288
 20. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Annals of Neurology*. 2003;54(4):514-520. doi:10.1002/ana.10712
 21. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1308573
 22. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(1):157-165. doi:10.1200/JCO.2004.05.128
 23. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Vaz-Luis I, Di Meglio A. Long-Term Fatigue and Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1896. doi:10.3390/cancers11121896
 24. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of non-central nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*. 2015;65(2):123-138. doi:10.3322/caac.21258
 25. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2018;14:425-451. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903
 26. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(34):4085-4092. doi:10.1200/JCO.2015.63.0905
 27. Loh KP, Janelsins MC, Mohile SG, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2016;7(4):270-280. doi:10.1016/j.jgo.2016.04.008
 28. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncology Nursing Forum*. 2012;39(1):E31-E40. doi:10.1188/12.ONFE31-E40
 29. Pirl W, Baker KS, Freidman DL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Survivorship; 2024.
 30. Goedendorp MM, Knoop H, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. The effects of cognitive behavioral therapy for postcancer fatigue on perceived cognitive disabilities and neuropsychological test performance. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;47(1):35-44. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.02.014
 31. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA, et al. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psychooncology*. 2012;21(2):176-186. doi:10.1002/pon.1878
 32. Ferguson RJ, Sigmon ST, Pritchard AJ, et al. A randomized trial of videoconference-delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction. *Cancer*. 2016;122(11):1782-1791. doi:10.1002/cncr.29891
 33. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2008;(3):CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub3
 34. Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2015;51(4):437-450. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.017
 35. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2016;2016(8):CD011325. doi:10.1002/14651858.CD011325.pub2
 36. Damholdt MF, Mehlsen M, O'Toole MS, Andreasen RK, Pedersen AD, Zachariae R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints-a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2016;25(11):1293-1300. doi:10.1002/pon.4058
 37. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psychooncology*.

- 2015;24(11):1360-1367. doi:10.1002/pon.3769
38. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, et al. Evaluation of a web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:217-225.
 39. Myers JS. Review complementary and integrative interventions for cancer-related cognitive changes. *Asian Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2015;2(4):215-226. doi:10.4103/2347-5625.162825
 40. Barton DL, Burger K, Novotny PJ, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(4):1185-1192. doi:10.1007/s00520-012-1647-9
 41. Liou KT, Root JC, Garland SN, et al. Effects of acupuncture versus cognitive behavioral therapy on cognitive function in cancer survivors with insomnia: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Cancer*. 2020;126(13):3042-3052. doi:10.1002/cncr.32847
 42. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012;12:255-269.
 43. Conklin HM, Khan RB, Reddick WE, et al. Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32:1127-1139.
 44. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009;115:2605-2616
 45. Lundorff LE, Jonsson BH, Sjogren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliative Medicine*. 2009;23:731-738.
 46. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: A phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:1653-1659.
 47. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *Journal of Cancer Survivorship*. 2016;10:176-184.
 48. Cauli O. Oxidative Stress and Cognitive Alterations Induced by Cancer Chemotherapy Drugs: A Scoping Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1116. doi:10.3390/antiox10071116
 49. Qi X, Jha SK, Jha NK, et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Molecular Cancer*. 2022;21(1):204. doi:10.1186/s12943-022-01668-9
 50. Massa E, Madeddu C, Lusso MR, Gramignano G, Mantovani G. Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;57(2):175-182. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.06.001
 51. Das A, Ranadive N, Kinra M, Nampoothiri M, Arora D, Mudgal J. An Overview on Chemotherapy-induced Cognitive Impairment and Potential Role of Antidepressants. *Current Neuropharmacology*. 2020;18(9):838-851. doi:10.2174/1570159X18666200221113842

DEPRESYON VE ANKSİYETE

Ezel GEDİK¹

GİRİŞ

Kanser, günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından biridir ve milyonlarca insanın yaşamını derinden etkileyen kompleks bir hastalıktır. Modern tıbbın tüm ilerlemelerine rağmen, dünya genelinde halen önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve toplumsal bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.(1) Kanser tanısı alan hastalar, hastalıkla mücadele sürecinde yoğun duygusal ve psikolojik zorluklarla karşı karşıya kalırlar. Depresyon ve endişe, kanser hastalarının yaşadığı en yaygın ruhsal sağlık sorunlarıdır. Psikiyatrik hastalıklar açısından en fazla risk altında olan hastalarda ilerlemiş hastalık, önceden psikiyatrik geçmiş, kontrol edilemeyen ağrı ve diğer yaşam stresörleri bulunmaktadır.(2) Hastalığın belirsizliği, tedavi sürecinin yarattığı fiziksel ve psikolojik stres, gelecek kaygısı, sosyal rollerinde meydana gelen değişimler ve yaşam kalitesindeki düşüş, hastaların ruh sağlığını derinden etkilemektedir. Araştırmalar, kanser hastalarının yaklaşık üçte birinin klinik düzeyde depresyon ve endişe yaşadığını göstermektedir. Bu psikolojik zorluklar, hastaların tedaviye uyumunu, yaşam kalitesini ve genel sağlık sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, kanser tedavisinde psikolojik destek ve ruh sağlığı bakımı,

tıbbi tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir.(3)

TANI

Depresyonun yaklaşık her dört kanser hastasından birinde görüldüğü düşünülmekte olup kanser hastalarında genel topluma kıyasla 5 kat sık depresyon tanısı olduğunu ortaya koymaktadır.(4) Kanser tedavilerindeki ilerlemeler, şu anda kanser teşhisi konulan kişilerin yarısının en az 10 yıllık yaşam beklentisi sağlar ve bu da birçok kanserin uzun süre takip edileceği anlamına gelmektedir. Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar yaygın olmakla birlikte genellikle ihmal edilen kanser komplikasyonları olup, yaşam kalitesini, tedaviye uyumu, kanserden sağkalımı ve tedavi maliyetlerini etkilemektedir.(5)

Depresyon ve anksiyete, kanserin seyrindeki noktaya, iyileştirici veya palyatif tedavide olup olmadığına bakılmaksızın, hastaların sırasıyla %20 ve %10'unu etkilemektedir. Depresyon, kanser tedavisine uyumun zayıf olması ve kanserden hayatta kalma oranının düşük olmasıyla ilişkilidir ve tüm kanser hastalarında intihar riskinin artması endişe vericidir.(6)

¹ Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dregedik@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3726-5075

Tedbirli olma ve tehdit edici uyarılardan kaçınma eğilimi anksiyete patolojisinin temel özellikleri olduğundan, semptomları olan kişilerde bu durum yaygındır. Ruh sağlığı uzmanı veya hastanın anksiyetesini yöneten klinik ekip üyesi aylık olarak veya hastanın semptomları azalana kadar aşağıdaki noktalara dikkat ederek hastayı gözlemlemelidir.

Psikolojik veya psikososyal yönlendirmelerle ilgili takip ve uyumun yanı sıra aşağıdakilerle ilgili memnuniyeti değerlendirin. Farmakolojik tedaviye uyumu, hastanın yan etkilerle ilgili endişelerini ve semptomların giderilmesiyle ilgili memnuniyeti değerlendirin.

Birincil semptomlar kontrol altındaysa, hastayı anksiyete için reçete edilen ilaçlardan azaltmayı düşünün.

Uyum zayıfsa, uyumun önündeki engelleri aşmak için bir plan değerlendirin ve oluşturun veya aşağıdaki alternatif müdahaleleri tartışın.

8 haftalık tedaviden sonra, iyi uyuma rağmen semptomlarda azalma ve tedaviden memnuniyet zayıfsa, tedaviyi değiştirin.

KAYNAKLAR

1. X. Ma and H. Yu, "Global Burden of Cancer," *Yale J Biol Med*, vol. 79, no. 3–4, p. 85, Dec. 2007, doi: 10.1007/978-3-030-45009-0_26.
2. C. L. Niedzwiedz, L. Knifton, K. A. Robb, S. V. Katikireddi, and D. J. Smith, "Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: A growing clinical and research priority," *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 1–8, Oct. 2019, doi: 10.1186/S12885-019-6181-4/FIGURES/1.
3. H. R. Smith, "Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review)," *Oncol Lett*, vol. 9, no. 4, p. 1509, 2015, doi: 10.3892/OL.2015.2944.
4. B. Bag, "Kanser Hastalarında Depresyon- Depression in Cancer Patients," *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, vol. 6, no. 2, pp. 186–198, 2014, doi: 10.5455/cap.20131009062433.
5. K. D. Stein, K. L. Syrjala, and M. A. Andrykowski, "Physical and Psychological Long-Term and Late Effects of Cancer," *Cancer*, vol. 112, no. 11 Suppl, p. 2577, Jun. 2008, doi: 10.1002/CNCR.23448.
6. A. Pitman and 2 Macmillan, "Depression and anxiety in patients with cancer," doi: 10.1136/bmj.k1415.
7. C. L. Niedzwiedz, L. Knifton, K. A. Robb, S. V. Katikireddi, and D. J. Smith, "Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: A growing clinical and research priority," *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 1–8, Oct. 2019, doi: 10.1186/S12885-019-6181-4/FIGURES/1.
8. J. C. Yi and K. L. Syrjala, "Anxiety and Depression in Cancer Survivors," *Med Clin North Am*, vol. 101, no. 6, p. 1099, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.MCNA.2017.06.005.
9. "Yaygın Anksiyete Bozukluğu | TÜRKİYE PSİKİYATRİ DERNEĞİ." Accessed: Jan. 12, 2025. [Online]. Available: <https://psikiyatri.org.tr/halka-yonelik/25/yaygin-anksiyete-bozuklugu>
10. A. Görv, R. Tayyip Erdoğan Üniversitesi, T. Fakültesi Psikiyatri ABD, R. Fatmağül Helvacı Çelik, and Ç. Hocaoglu, "Major Depressive Disorder' Definition, Etiology and Epidemiology: A Review".
11. M. Die Trill, "Anxiety and sleep disorders in cancer patients," *EJC Supplements*, vol. 11, no. 2, p. 216, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.EJCSUP.2013.07.009.
12. L. Grassi *et al.*, "Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline †," *ESMO Open*, vol. 8, no. 2, p. 101155, Apr. 2023, doi: 10.1016/J.ESMOOP.2023.101155/ASSET/0D57118B-EE4A-4C-C0-9617-B619CB7E15B4/MAIN.ASSETS/GR2.JPG.
13. J. Walker *et al.*, "Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data," *Lancet Psychiatry*, vol. 1, no. 5, pp. 343–350, Oct. 2014, doi: 10.1016/S2215-0366(14)70313-X.
14. "Stress and Cancer - NCI." Accessed: Jan. 12, 2025. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/stress-fact-sheet>
15. D. O. Miranda *et al.*, "Elevated serum levels of proinflammatory cytokines potentially correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients in different stages of the antitumor therapy," *Cytokine*, vol. 104, pp. 72–77, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.CYTO.2017.09.030.
16. M. C. Wichers and M. Maes, "The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression," *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 29, no. 1, p. 11, Jan. 2004, Accessed: Jan. 12, 2025. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC305266/>
17. N. Rohleder, "Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems - 2011 Curt Richter Award Winner," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 37, no. 3, pp. 307–316, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.PSYNEUEN.2011.12.015.
18. S. G. Hofmann, A. Asnaani, I. J. J. Vonk, A. T. Sawyer, and A. Fang, "The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses," *Cognit Ther Res*, vol. 36, no. 5, p. 427, 2012, doi: 10.1007/S10608-012-9476-1.
19. R. Sakamoto and A. Koyama, "Effective Therapy Against Severe Anxiety Caused by Cancer: A Case Report and Review of the Literature," *Cureus*, vol. 12, no. 6, p. e8414, Jun. 2020, doi: 10.7759/CUREUS.8414.
20. A. Papadopoulou *et al.*, "Quality of life, distress, anxiety and depression of ambulatory cancer patients receiving chemotherapy," *Med Pharm Rep*, vol. 95, no. 4, p. 418, 2022, doi: 10.15386/MPR-2458.
21. "Supportive and Palliative Care | ESMO." Accessed: Jan. 14, 2025. [Online]. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-supportive-and-palliative-care/clinical-practice-guideline-anxiety-and-depression>
22. M. B. Riba *et al.*, "NCCN Guidelines Version 1.2025 Distress Management Version 1," 2025, Accessed: Jan. 14, 2025. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/home/member->

GÖZ SORUNLARI

Kübra AKKAYA¹

GİRİŞ

Görme sistemi, malignite hastalarında hem primer tümörün etkileri hem de tedaviye bağlı yan etkiler açısından oldukça hassas bir organdır. Onkolojik tanısı olan herhangi bir hasta, spesifik bir oküler semptomla başvurduğunda, şikayetin malignitenin kendisinden mi, paraneoplastik sendrom olarak mı yoksa antikanser tedavisinden mi kaynaklandığını belirlemek önemlidir. Hastanın onkolojik tanısının yanında mevcut göz hastalıkları ve diyabet hipertansiyon gibi eşlik eden sistemik hastalıklar ve doğal yaşlanma sürecinin de etkisi hesaba katıldığında göz sorunları önemli bir hale gelmektedir.

Tedavi esnasında akut yan etkilerin (kızarıklık, kuruluk, ödem gibi) düzenli olarak kontrolü, görme kaybı ve ağrı gibi durumlarda dikkatli olunması, radyoterapi hastalarında göz kapağı ve kornea sağlığının izlemi, uzun dönem takipte ise fibrozis gibi kronik komplikasyonların değerlendirilmesi, görme rehabilitasyonu için öneriler ve optik nöropati gibi yaşam boyu takip gerektiren risk durumlarının belirlenmesi önem arz etmektedir. Görme kaybının neden olabileceği anksiyete ve depresyon da gözardı edilmemelidir. Belirtilerle başa çıkma

ve erken dönemde doktora başvuru için hasta eğitimi oldukça önemlidir. Kanser takibinde görme sorunları multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Gerek immunoterapilerin gerekse konvansiyonel kemoterapi ajanlarının göz yan etki profili oldukça çeşitlidir, ilacın kesilmesi ve devamı konusunda onkolog ve oftalmolog her hasta özelinde kar-zarar dengesi gözeterek ortak bir karara varmalıdır.

GÖZ SİSTEMİNİN PRİMER TÜMÖRLERİ VE METASTAZLAR

Oküler melanomların yaklaşık %85'i uveal trakttan (iris, siliyer cisim, koroid) geri kalanı ise konjunktiva veya daha nadiren orbitadan kaynaklanır. Koroid ve siliyer cisim melanomlarının çoğunun de novo ortaya çıktığı düşünülür, ancak bazen önceden var olan nevüslerden de gelişebilirler.

En sık görülen intraoküler maligniteler metastazlardır. En sık uveal trakt tutulur. Uvea, önde iris ve siliyer cisimden, arkada ise koroidden oluşur. Koroidal metastazlar tipik olarak retina pigment epitelinin düzensiz bir şekilde üstte yer aldığı, amelanositik koroidal lezyonlar olarak görülür. Semptomlar metastazın konumuna bağlı olarak değişebilir. Minimal seröz sıvısı olan periferik yer-

¹ Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drkubraakkaya@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5851-0239

de bildirilmiştir(98-102). Görme antitümör tedavi ile düzelebilir. Kortikosteroidler ve intravitreal triamsinolon asetonid ile görmeye düzelme bildirilmiştir(103,104).

Bilateral Diffüz Uveal Melanositik Proliferasyon(BDUMP)

BDUMP, malignite hastalarında uveal traktta melanositlerin diffüz bilateral proliferasyonu ile birlikte görme kaybının meydana geldiği bir sendromdur. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte otoimmüitenin rol oynamadığı düşünülmektedir. Hastalar değişken şiddette görme kaybı ile başvururlar(105,106). Görsel semptomlar genellikle malignite tanısından önce gelişir; ilişkili maligniteler arasında over, endometrium, akciğer ve pankreas kanseridir. Funduskopik muayene genellikle ilk bakışta normaldir, ancak daha sonra multipl, ince, yuvarlak veya oval, kırmızı lekeler ortaya çıkabilir. OCT ile retina pigment epitelinin kaybı tespit edilir. Bilateral retina dekolmanları ve hızlı katarakt oluşumu gelişir. BDUMP'lu hastalar cerrahi tedaviye yanıt oldukça zayıftır veya yanıt-sızdır, hastaların çoğunda tam görme kaybı gelişir ve kortikosteroid tedavisinin sonucu etkilemediği bildirilmiştir(107,108).

KAYNAKLAR

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 28, 2018).
2. Melichar B, Nemcová I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007 Sep;16(5):439-43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00763.x. PMID: 17760931.
3. Specenier P, Koppen C, Vermorken JB. Diffuse punctate keratitis in a patient treated with cetuximab as monotherapy. *Ann Oncol*. 2007 May;18(5):961-2. doi: 10.1093/annonc/mdm116. Epub 2007 Apr 17. PMID: 17442661.
4. Cohen PR, Escudier SM, Kurzrock R. Cetuximab-associated elongation of the eyelashes: case report and review of eyelash trichomegaly secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Feb 1;12(1):63-7. doi: 10.2165/11531920-000000000-00000. PMID: 20726623.
5. Bouché O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G, Lagarde S. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1711-2. doi: 10.1093/annonc/mdi300. Epub 2005 Jun 21. PMID: 15972283.
6. Melichar B, Nemcová I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007 Sep;16(5):439-43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00763.x. PMID: 17760931.
7. Vaccaro M, Pollicino A, Barbuza O, Guarneri B. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):402-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02842.x. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19120397.
8. Rodriguez NA, Ascaso FJ. Trichomegaly and poliosis of the eyelashes during cetuximab treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):e532-3. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6858. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21483009.
9. Foerster CG, Cursiefen C, Kruse FE. Persisting corneal erosion under cetuximab (Erbix) treatment (epidermal growth factor receptor antibody). *Cornea*. 2008 Jun;27(5):612-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e318166f483. PMID: 18520515.
10. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125147s210lbl.pdf (Accessed on September 02, 2021).
11. Tullo AB, Esmaeli B, Murray PI, Bristow E, Forsythe BJ, Faulkner K. Ocular findings in patients with solid tumours treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Phase I and II clinical trials. *Eye (Lond)*. 2005 Jul;19(7):729-38. doi: 10.1038/sj.eye.6701630. PMID: 15688060.
12. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer*. 2013 Apr;21(4):1167-74. doi: 10.1007/s00520-012-1645-y. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23151647.
13. Foerster CG, Cursiefen C, Kruse FE. Persisting corneal erosion under cetuximab (Erbix) treatment (epidermal growth factor receptor antibody). *Cornea*. 2008 Jun;27(5):612-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e318166f483. PMID: 18520515.
14. Saint-Jean A, Sainz de la Maza M, Morral M, Torras J, Quintana R, Molina JJ, Molina-Prat N. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1798-802. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.002. Epub 2012 May 12. PMID: 22584020.
15. Johnson KS, Levin F, Chu DS. Persistent corneal epithelial defect associated with erlotinib treatment. *Cornea*. 2009 Jul;28(6):706-7. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818fdbc6. PMID: 19512896.
16. Shin E, Lim DH, Han J, Nam DH, Park K, Ahn MJ, Kang WK, Lee J, Ahn JS, Lee SH, Sun JM, Jung HA, Chung TY. Markedly increased ocular side effect causing severe vision deterioration after chemotherapy using new or investigational epidermal or fibroblast growth factor receptor inhibitors. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jan 9;20(1):19. doi: 10.1186/s12886-019-1285-9. PMID: 31918686; PMCID: PMC6953164.

17. Lazcluze: Highlights of prescribing information. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219008s000lbl.pdf (Accessed on August 26, 2024).
18. Lim LT, Blum RA, Cheng CP, Hanifudin A. Bilateral anterior uveitis secondary to erlotinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;66(12):1277-8. doi: 10.1007/s00228-010-0873-7. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20680254.
19. Ali K, Kumar I, Usman-Saeed M, Usman Saeed M. Erlotinib-related bilateral anterior uveitis. *BMJ Case Rep*. 2011 May 24;2011:bcr0320113988. doi: 10.1136/bcr.03.2011.3988. PMID: 22694887; PMCID: PMC3109688.
20. Roé E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):429-37. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.062. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16908348.
21. Yin VT, Wiraszka TA, Tetzlaff M, Curry JL, Esmaeli B. Cutaneous Eyelid Neoplasms as a Toxicity of Vemurafenib Therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015 Jul-Aug;31(4):e112-5. doi: 10.1097/IOP.0000000000000140. PMID:
22. Chen P, Chen F, Zhou B. Systematic review and meta-analysis of prevalence of dermatological toxicities associated with vemurafenib treatment in patients with melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Apr;44(3):243-251. doi: 10.1111/ced.13751. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30280426.
23. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C, DeMarini DJ, Cox DS, Xu Y, Morris SR, Peddareddigari VG, Le NT, Hart L, Bendell JC, Eckhardt G, Kurzrock R, Flaherty K, Burris HA 3rd, Messersmith WA. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):773-81. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70270-X. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22805291.
24. LoRusso PM, Krishnamurthy SS, Rinehart JJ, Nabell LM, Malburg L, Chapman PB, DePrimo SE, Bentivegna S, Wilner KD, Tan W, Ricart AD. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral MAPK/ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15;16(6):1924-37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1883. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20215549.
25. Niro A, Strippoli S, Alessio G, Sborgia L, Recchimurzo N, Guida M. Ocular Toxicity in Metastatic Melanoma Patients Treated With Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibitors: A Case Series. *Am J Ophthalmol*. 2015 Nov;160(5):959-967.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.035. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26231307.
26. Haura EB, Ricart AD, Larson TG, Stella PJ, Bazhenova L, Miller VA, Cohen RB, Eisenberg PD, Selaru P, Wilner KD, Gadgeel SM. A phase II study of PD-0325901, an oral MEK inhibitor, in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr 15;16(8):2450-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1920. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20332327.
27. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A, Moutouh-de Parseval L, Dummer R, Goldinger SM. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1437-1441. doi: 10.1093/annonc/mdu169. Epub 2014 May 26. PMID: 24864047.
28. United States Prescribing Information for trametinib available online at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0002ad27-779d-42a-b-83b5-bc65453412a1> (Accessed on February 28, 2017).
29. MEKINIST- trametinib tablet, film coated. MEKINIST- trametinib powder, for solution. United States prescribing information. Revised February 27, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0002ad27-779d-42ab-83b5-bc65453412a1>.
30. BALVERSA (erdafitinib) tablets, for oral use. United States prescribing information. Revised April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s000lbl.pdf.
31. PEMAZYRE (pemigatinib) tablets, for oral use. United States prescribing information. Revised April 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213736s000lbl.pdf.
32. ICLUSIG- ponatinib hydrochloride tablet, film coated. United States prescribing information. Revised November 10, 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=16d804b6-4957-43ee-b18c-3b36ec-37c5ac>.
33. Wong RK, Lee JK, Huang JJ. Bilateral drug (ipilimumab)-induced vitritis, choroiditis, and serous retinal detachments suggestive of vogt-koyanagi-harada syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2012 Fall;6(4):423-6. doi: 10.1097/ICB.0b013e31824f7130. PMID: 25389947.
34. United States Prescribing Information for avelumab available online at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5cd725a1-2fa4-408a-a651-57a7b84b2118> (Accessed on April 17, 2017).

3

5

United States Prescribing Information for atezolizumab available online at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6fa682c9-a312-4932-9831-f286908660ee> (Accessed on April 17, 2017).

36. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 2018 Jun;38(6):1063-1078. doi: 10.1097/IAE.0000000000002181. PMID: 29689030.
37. Francis JH, Jaben K, Santomasso BD, Canestraro J, Abramson DH, Chapman PB, Berkenstock M, Aronow ME. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Optic Neuritis. *Ophthalmology*. 2020 Nov;127(11):1585-1589. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.05.003. Epub 2020 May 8. PMID: 32437864; PMCID: PMC8488949.
38. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid CU, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891173.
39. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Atkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM,

- Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jayesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):315. doi: 10.1200/JCO.21.02786. PMID: 34724392.
40. Crizotinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s000lbl.pdf (Accessed on June 21, 2019).
 41. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):588. PMID: 20979469; PMCID: PMC3014291.
 42. Chun SG, Iyengar P, Gerber DE, Hogan RN, Timmerman RD. Optic neuropathy and blindness associated with crizotinib for non-small-cell lung cancer with EML4-ALK translocation. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):e25-6. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1985. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24616318.
 43. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):e5-11. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0241. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25170012; PMCID: PMC4201002.
 44. Pyrhönen S, Ellmén J, Vuorinen J, Gershanovich M, Tominaga T, Kaufmann M, Hayes DF. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Jul;56(2):133-43. doi: 10.1023/a:1006250213357. PMID: 10573106.
 45. Muftuoglu O, Uçakhan OO, Kanpolat A. Clinical and in vivo confocal microscopy findings in patients receiving tamoxifen citrate. *Eye Contact Lens*. 2006 Sep;32(5):228-32. doi: 10.1097/01.icl.0000201396.74294.85. PMID: 16974155.
 46. Tarafdar S, Lim LT, Collins CE, Ramaesh K. Tamoxifen keratopathy as seen with in-vivo confocal microscopy. *Semin Ophthalmol*. 2012 Jan-Mar;27(1-2):27-8. doi: 10.3109/08820538.2011.631510. PMID: 22352823.
 47. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep*. 1978 Mar;62(3):315-20. PMID: 647693.
 48. Bourla DH, Sarraf D, Schwartz SD. Peripheral retinopathy and maculopathy in high-dose tamoxifen therapy. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jul;144(1):126-8. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.023. PMID: 17601434.
 49. Dogan SS, Esmali B. Ocular side effects associated with imatinib mesylate and perifosine for gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Feb;23(1):109-14. ix. doi: 10.1016/j.hoc.2008.11.003. PMID: 19248974.
 50. Radaelli F, Vener C, Ripamonti F, Iurlo A, Colombi M, Artoni A, Reda G, Deliliers GL. Conjunctival hemorrhagic events associated with imatinib mesylate. *Int J Hematol*. 2007 Dec;86(5):390-3. doi: 10.1007/BF02983993. PMID: 18192104.
 51. Masood I, Negi A, Dua HS. Imatinib as a cause of cystoid macular edema following uneventful phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Dec;31(12):2427-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.10.029. PMID: 16473243.
 52. Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, Esmali B, Kuyil J. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003 Aug;19(4):371-5. doi: 10.1089/108076803322279426. PMID: 12964961.
 53. Govind Babu K, Attili VS, Bapsy PP, Anupama G. Imatinib-induced optic neuritis in a patient of chronic myeloid leukemia. *Int Ophthalmol*. 2007 Feb;27(1):43-4. doi: 10.1007/s10792-007-9038-9. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17410337.
 54. Dilawari A, Shah M, Ison G, Gittleman H, Fiero MH, Shah A, Hamed SS, Qiu J, Yu J, Manheng W, Ricks TK, Pragani R, Arudchandran A, Patel P, Zaman S, Roy A, Kalavar S, Ghosh S, Pierce WF, Rahman NA, Tang S, Mixter BD, Kluetz PG, Pazdur R, Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Mirvetuximab Soravtansine-Gynx for FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2023 Oct 2;29(19):3835-3840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0991. PMID: 37212825; PMCID: PMC10592645.
 55. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, Alcindor T, Ganjoo K, Martín-Broto J, Ryan CW, Thomas DM, Peterfy C, Healey JH, van de Sande M, Gelhorn HL, Shuster DE, Wang Q, Yver A, Hsu HH, Lin PS, Tong-Starksen S, Stacchiotti S, Wagner AJ; ENLIVEN investigators. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):478-487. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30764-0. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31229240; PMCID: PMC6860022.
 56. Hofstra LS, de Vries EG, Willemsse PH. Ophthalmic toxicity following paclitaxel infusion. *Ann Oncol*. 1997 Oct;8(10):1053. doi: 10.1023/a:1008249230056. PMID: 9402182.
 57. eitelbaum BA, Tresley DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci*. 2003 Apr;80(4):277-9. doi: 10.1097/00006324-200304000-00004. PMID: 12692483.
 58. Georgakopoulos CD, Makri OE, Vasilakis P, Exarchou A. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy. *Clin Exp Optom*. 2012 Mar;95(2):233-6. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00672.x. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22023333.
 59. Hamersley J, Luce JK, Florentz TR, Burkholder MM, Pepper JJ. Excessive lacrimation from fluorouracil treatment. *JAMA*. 1973 Aug 13;225(7):747-8. doi: 10.1001/jama.1973.03220340051021. PMID: 4740487.

60. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jan;51(1):50-60. doi: 10.3109/10428190903419130. PMID: 20055658.
61. Guthoff T, Tietze B, Meinhardt B, Becher J, Guthoff R. Cytosine-arabinside-induced keratopathy: a model of corneal proliferation kinetics. *Ophthalmologica*. 2010;224(5):308-11. doi: 10.1159/000298751. Epub 2010 Mar 23. PMID:
62. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, Phillips GL, Karanes C, Herzig GP. High-dose cytosine arabinside therapy for refractory leukemia. *Blood*. 1983 Aug;62(2):361-9. PMID: 6223674.
63. Spiers AS, Ruckdeschel JC, Horton J. Effectiveness of pentostatin (2'-deoxycofomycin) in refractory lymphoid neoplasms. *Scand J Haematol*. 1984 Feb;32(2):130-4. doi: 10.1111/j.1600-0609.1984.tb02167.x. PMID: 6608139.
64. Curran CF, Luce JK. Ocular adverse reactions associated with adriamycin (doxorubicin). *Am J Ophthalmol*. 1989 Dec 15;108(6):709-11. doi: 10.1016/0002-9394(89)90866-0. PMID: 2596552.
65. Das A, Ranjan R, Shah PK, Narendran V. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischaemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov;48(8):1113-1115. doi: 10.1111/ceo.13854. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32892426.
66. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Apr;28(4):310-3. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199704)28:4<310::aid-mpo12>3.0.co;2-g. PMID: 9078334.
67. BLACK RL, OGLESBY RB, VON SALLMANN L, BUNIM JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1960 Sep 10;174:166-71. doi: 10.1001/jama.1960.63030020005014. PMID: 13801171.
68. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18684744.
69. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18684744.
70. Ohguro H, Nakazawa M. Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol*. 2002;514:109-24. doi: 10.1007/978-1-4615-0121-3_7. PMID: 12596918.
71. Ko MW, Dalmau J, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J Neuroophthalmol*. 2008 Mar;28(1):58-68. doi: 10.1097/WNO.0b013e3181677fcc. PMID: 18347462.
72. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol*. 1990 Aug;28(2):162-7. doi: 10.1002/ana.410280208. PMID: 2171418.
73. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol*. 2003 Jan-Feb;48(1):12-38. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00416-2. PMID: 12559325.
74. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev*. 2009 Mar;8(5):410-4. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.002. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19168157; PMCID: PMC2680817.
75. Jacobson DM, Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):806-8. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00925-9. PMID: 11384586.
76. Katsuta H, Okada M, Nakauchi T, Takahashi Y, Yamao S, Uchida S. Cancer-associated retinopathy associated with invasive thymoma. *Am J Ophthalmol*. 2002 Sep;134(3):383-9. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01598-2. PMID: 12208250.
77. Yamada G, Ohguro H, Aketa K, Itoh T, Shijubo N, Takahashi H, Fujiwara O, Satoh M, Ohtsuka K, Abe S. Invasive thymoma with paraneoplastic retinopathy. *Hum Pathol*. 2003 Jul;34(7):717-9. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00183-7. PMID: 12874770.
78. Espandar L, O'Brien S, Thirkill C, Lubecki LA, Esmali B. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab. *J Neurooncol*. 2007 Jul;83(3):295-302. doi: 10.1007/s11060-006-9326-7. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17252185.
79. Chang PY, Yang CH, Yang CM. Cancer-associated retinopathy in a patient with hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Retina*. 2005 Dec;25(8):1093-6. doi: 10.1097/00006982-200512000-00020. Erratum in: *Retina*. 2006 Mar;26(3):377. Yang, Chang-May [corrected to Yang, Chung-May]. PMID: 16340542.
80. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2004 Jun 4;4:5. doi: 10.1186/1471-2415-4-5. PMID: 15180904; PMCID: PMC446200.
81. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1992 Jan;110(1):48-53. doi: 10.1001/archophth.1992.01080130050025. PMID: 1310001.
82. Mahdi N, Faia LJ, Goodwin J, Nussenblatt RB, Sen HN. A case of autoimmune retinopathy associated with thyroid carcinoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Aug;18(4):322-3. doi: 10.3109/09273941003802379. PMID: 20662664.
83. Espandar L, O'Brien S, Thirkill C, Lubecki LA, Esmali B. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab. *J Neurooncol*. 2007 Jul;83(3):295-302. doi: 10.1007/s11060-006-9326-7. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17252185.
84. Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr. Paraneoplastic retinopathy: a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol*. 1997 Jun;17(2):77-83. PMID: 9176775.
85. Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol*. 1999 Apr;117(4):471-7. doi: 10.1001/archophth.117.4.471. PMID: 10206574.

86. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol*. 2001 Sep;21(3):173-87. doi: 10.1097/00041327-200109000-00004. PMID: 11725182.
87. Boeck K, Hofmann S, Klopfer M, Ian U, Schmidt T, Engst R, Thirkill CE, Ring J. Melanoma-associated paraneoplastic retinopathy: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 1997 Sep;137(3):457-60. PMID: 9349350.
88. Lu Y, Jia L, He S, Hurley MC, Leys MJ, Jayasundera T, Heckenlively JR. Melanoma-associated retinopathy: a paraneoplastic autoimmune complication. *Arch Ophthalmol*. 2009 Dec;127(12):1572-80. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.311. PMID: 20008709; PMCID: PMC4618318.
89. Ladewig G, Reinhold U, Thirkill CE, Kerber A, Tilgen W, Pföhler C. Incidence of antiretinal antibodies in melanoma: screening of 77 serum samples from 51 patients with American Joint Committee on Cancer stage I-IV. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):931-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06480.x. PMID: 15888149.
90. Shimazaki K, Jirawuthiworavong GV, Heckenlively JR, Gordon LK. Frequency of anti-retinal antibodies in normal human serum. *J Neuroophthalmol*. 2008 Mar;28(1):5-11. doi: 10.1097/WNO.0b013e318167549f. PMID: 18347451.
91. Subhadra C, Dudek AZ, Rath PP, Lee MS. Improvement in visual fields in a patient with melanoma-associated retinopathy treated with intravenous immunoglobulin. *J Neuroophthalmol*. 2008 Mar;28(1):23-6. doi: 10.1097/WNO.0b013e31816754c4. PMID: 18347454.
92. Jacobzone C, Cochard-Marianowski C, Kupfer I, Bettembourg S, Dordain Y, Misery L, Cochener B, Sassolas B. Corticosteroid treatment for melanoma-associated retinopathy: effect on visual acuity and electrophysiologic findings. *Arch Dermatol*. 2004 Oct;140(10):1258-61. doi: 10.1001/archderm.140.10.1258. PMID: 15492190
93. Pillay N, Gilbert JJ, Ebers GC, Brown JD. Internuclear ophthalmoplegia and "optic neuritis": paraneoplastic effects of bronchial carcinoma. *Neurology*. 1984 Jun;34(6):788-91. doi: 10.1212/wnl.34.6.788. PMID: 6539443.
94. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):146-54. PMID: 11220734.
95. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, Lam BL, Lennon VA. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol*. 2003 Jul;54(1):38-50. doi: 10.1002/ana.10587. PMID: 12838519.
96. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):146-54. PMID: 11220734.
97. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, Lam BL, Lennon VA. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol*. 2003 Jul;54(1):38-50. doi: 10.1002/ana.10587. PMID: 12838519.
98. Murakami Y, Yoshida S, Yoshikawa H, Yamaji Y, Ikeda Y, Ueno A, Ishibashi T. CRMP-5-IgG in patient with paraneoplastic optic neuritis with lung adenocarcinoma. *Eye (Lond)*. 2007 Jun;21(6):860-2. doi: 10.1038/sj.eye.6702730. Epub 2007 Feb 2. PMID: 17277748.
99. Pulido J, Cross SA, Lennon VA, Pulido J, Swanson D, Muench M, Lachance DH. Bilateral autoimmune optic neuritis and vitreitis related to CRMP-5-IgG: intravitreal triamcinolone acetonide therapy of four eyes. *Eye (Lond)*. 2008 Sep;22(9):1191-3. doi: 10.1038/sj.eye.6702959. Epub 2007 Aug 24. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2009 Sep;23(9):1883. Pulido, J [added]. PMID: 17721501.
100. Pulido J, Cross SA, Lennon VA, Pulido J, Swanson D, Muench M, Lachance DH. Bilateral autoimmune optic neuritis and vitreitis related to CRMP-5-IgG: intravitreal triamcinolone acetonide therapy of four eyes. *Eye (Lond)*. 2008 Sep;22(9):1191-3. doi: 10.1038/sj.eye.6702959. Epub 2007 Aug 24. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2009 Sep;23(9):1883. Pulido, J [added]. PMID: 17721501.
101. Ducray F, Roos-Weil R, Garcia PY, Slesari J, Heinzle O, Chatelain D, Toussaint P, Rouillet E, Honnorat J. Devic's syndrome-like phenotype associated with thymoma and anti-CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):325-7. doi: 10.1136/jnnp.2006.097972. PMID: 17308295; PMCID: PMC2117653.
102. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, Lam BL, Lennon VA. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol*. 2003 Jul;54(1):38-50. doi: 10.1002/ana.10587. PMID: 12838519.
103. Pulido J, Cross SA, Lennon VA, Pulido J, Swanson D, Muench M, Lachance DH. Bilateral autoimmune optic neuritis and vitreitis related to CRMP-5-IgG: intravitreal triamcinolone acetonide therapy of four eyes. *Eye (Lond)*. 2008 Sep;22(9):1191-3. doi: 10.1038/sj.eye.6702959. Epub 2007 Aug 24. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2009 Sep;23(9):1883. Pulido, J [added]. PMID: 17721501.
104. Damek DM. Paraneoplastic Retinopathy/Optic Neurology. *Curr Treat Options Neurol*. 2005 Jan;7(1):57-67. doi: 10.1007/s11940-005-0007-1. PMID: 15610708.
105. O'Neal KD, Butnor KJ, Perkinson KR, Proia AD. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma: a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2003 Nov-Dec;48(6):613-25. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.08.005. PMID: 14609707.
106. Duong HV, McLean IW, Beahm DE. Bilateral diffuse melanocytic proliferation associated with ovarian carcinoma and metastatic malignant amelanotic melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2006 Oct;142(4):693-5. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.059. PMID: 17011873.
107. Saito W, Kase S, Yoshida K, Ohguro H, Yokoi M, Iwaki H, Ohno S. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):942-5. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.048. PMID: 16310487.
108. Sen J, Clewes AR, Quah SA, Hiscott PS, Bucknall RC, Damato BE. Presymptomatic diagnosis of bronchogenic carcinoma associated with bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;34(2):156-8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01145.x. PMID: 16626431.

ENDOKRİN SİSTEM SORUNLARI

Ali Kaan GÜREN¹

GİRİŞ

Kanser ve kanser tedavileri, sadece tümörlerin köken alındığı organ ve dokuları değil, aynı zamanda endokrin sistemi de etkileyerek vücutta çeşitli hormonal dengesizliklere yol açabilir. Bu hormon bozuklukları tümörün doğrudan etkisiyle, tümörlerin salgıladıkları hormon benzeri peptitlerle veya kemoterapi, hormonoterapi, immunoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilirler. Bu bozukluklar hastaların yaşam kalitesini ve tedavi sürecini doğrudan etkileyebilir. Özellikle tümörlerin doğrudan endokrin organlardan kaynaklandığı kanserlerde ve vücudun endokrin sistemine müdahale eden paraneoplastik sendromlarda hastalık kliniğinin büyük bölümünü bu patolojiler oluşturmaktadır. Tedavi sürecinde kullanılan kemoterapi, immunoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler ise hipofiz, tiroid, adrenal bezler gibi kritik endokrin organlarda hasara neden olarak hipotiroidizm, hipogonadizm, adrenal yetersizlik ve diyabet gibi çeşitli endokrin bozukluklara yol açabilir. Ayrıca hormon duyarlı tümörlerde kullanılan antihormonal ajanlar da direk olarak endokrin sistemi hedef alarak endokrin bozukluklara yol açmaktadır. Bu bölümde, kanser ve tedavilerinin

endokrin sistem üzerindeki etkilerini detaylandırarak, bu bozuklukların yönetim ve takip süreçlerini ele alacağız.

MALİGNİTE İLİŞKİLİ ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Paraneoplastik Sendromlar

PTHrp Üretimi

Parathormon ilişkili peptit (PTHrp) üretimi, malign hiperkalsemi ile karakterize sık görülen bir paraneoplastik sendromdur. Özellikle skuamöz hücreli karsinomlar (akciğer, baş-boyun), meme kanseri, mesane kanseri, hepatoselüler karsinom ve lenfoma gibi bazı hematolojik malignitelerde görülür ve genellikle ileri evreli hastalıklarda ortaya çıkar. Bu durum bulantı, kusma, poliüri, dehidrasyon, aritmi ve mental durum gibi farklı spektrumlarda semptomlara yol açabilir (1,2). Tedavi, altta yatan malignitenin tedavisinin yanı sıra intravenöz hidrasyon, bifosfonatlar veya denosumab gibi anti-rezortif ajanları içerir. Tedavi sonrası özellikle ilk 2 hafta hastalar yakından takip edilmelidir (3).

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tıbbi Onkoloji BD., alikaanguren@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3562-5006

saçılma ve taşma dozları minimuma indirilmeye çalışılsa da hala çevre organ ve doku maruziyeti vardır. Bu da çevre dokuların hasarlanmasına neden olur. Özellikle baş-boyun ve beyin tümörleri için yapılan radyoterapiler hipofizal yetmezliğe ve hipotiroidiye, yine boyun bölgesine yapılan radyoterapiler hipotiroidiye neden olabilirler (70). Bu hastalarda hipofiz yetmezliği ve hipotiroidi bulguları görülebilir. Hipotiroidi genellikle 6 aydan sonra ortaya çıkarken hipofiz yetmezliği genellikle 2 yıldan sonra ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalarda hipofiz yetmezliği riskinin 10 yıla kadar devam ettiği söylenmektedir (71). Bu da takipte endokrinolojik patolojiler açısından dikkatli olunması gerektiğini bize göstermektedir. Özellikle hipofiz ve tiroid olmak üzere riskli endokrinolojik bölgelere radyoterapi alan hastalarda takiplerde detaylı anamnez ve fizik muaynenin yanında hipofiz hormon paneli ve tiroid fonksiyon testleri de takip edilmelidir.

SONUÇ

Kanser hastalarında tümörün kendisi veya tümörlerin salgıladıkları ürünler ile birçok endokrinolojik patoloji meydana gelmektedir. Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler, immunoterapiler, TKİ'lar, radyoterapi gibi birçok tedavi modalitesi de endokrinolojik patolojilere neden olabilir.

Metastatik hastalarda çoğu zaman hastalığın kendisi bu patolojileri maskeleyebilir, özellikle uygunsuz ADH, Ektopik Cushing, tedavi dirençli malignite ilişkili hipoglisemi gibi hastanın klinik durumunu ve performansını yakından etkileyen durumlarda takipte dikkatli olunması gerekmektedir ve primer hastalık takibi ile birlikte bu durumların takibi de yapılmalıdır. Remisyonadaki hastalarda ise endokrinolojik patolojilerin ortaya çıkışı hastalık nüksü açısından önemli bir belirteç olabilir. Bu nedenle özellikle tanı anında endokrin patolojisi olan hastalarda, hormon düzeylerinin takibi gerekmektedir.

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, kanser hastalarının takibinde endokrin bozuklukların takibi, onkoloji ve endokrinoloji uzmanlarının içeren multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):364. Dosage error in article text. PMID: 20810794; PMCID: PMC2931619.
2. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):377-386. doi: 10.3322/caac.21489. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240520.
3. Basso U, Maruzzo M, Roma A, et al. Malignant hypercalcemia. *Curr Med Chem.* 2011;18(23):3462-7. doi: 10.2174/092986711796642490. PMID: 21756237.
4. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, et al. Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res.* 2019 Dec;51(12):770-778. doi: 10.1055/a-1049-0647. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826272.
5. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):3113-3128. doi: 10.1210/clinem/dgab504. PMID: 34240162.
6. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Feb 15;108(3):507-528. doi: 10.1210/clinem/dgac621. PMID: 36545746.
7. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. *Endocr Rev.* 2023 Sep 15;44(5):819-861. doi: 10.1210/edrv/bnad010. PMID: 36974717; PMCID: PMC10502587.
8. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;30(2):175-87. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.009. Epub 2016 Feb 27. PMID: 27156757.
9. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2124-30. doi: 10.1038/sj.ki.5000432. Epub 2006 May 3. PMID: 16672911.
10. Ko SH, Lim CH, Kim JY, et al. Case of inappropriate ADH syndrome: hyponatremia due to polyethylene glycol bowel preparation. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 14;20(34):12350-4. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12350. PMID: 25232272; PMCID: PMC4161823.
11. Adrogue HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA.* 2022 Jul 19;328(3):280-291. doi: 10.1001/jama.2022.11176. PMID: 35852524.
12. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25480800; PMCID: PMC4324701.

13. Nowak E, Vogel F, Albani A, et al. Diagnostic challenges in cyclic Cushing's syndrome: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Aug;11(8):593-606. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00150-X. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37429301.
14. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020 Apr;182(4):R29-R58. doi: 10.1530/EJE-19-0877. PMID: 31999619.
15. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336. PMID: 25945066; PMCID: PMC4407747.
16. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab.* 1999 Dec;25(6):477-90. PMID: 10633872.
17. Gan L, Zhu X, Gao Y, et al. A review on nondiabetic hypoglycemia from various causes: Case series report. *Medicine (Baltimore).* 2023 Nov 24;102(47):e36273. doi: 10.1097/MD.00000000000036273. PMID: 38013348; PMCID: PMC10681503.
18. Palani G, Stortz E, Moheet A. Clinical Presentation and Diagnostic Approach to Hypoglycemia in Adults Without Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2023 Apr;29(4):286-294. doi: 10.1016/j.eprac.2022.11.010. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36464132.
19. Sisinni L, Landriscina M. The Role of Human Chorionic Gonadotropin as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:159-76. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_11. PMID: 26530366.
20. Rizkallah T, Gurpide E, Vande Wiele RL. Metabolism of HCG in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969 Jan;29(1):92-100. doi: 10.1210/jcem-29-1-92. PMID: 5762326.
21. O'Connor JF, Birken S, Lustbader JW, et al. Recent advances in the chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin: impact on clinical measurements. *Endocr Rev.* 1994 Oct;15(5):650-83. doi: 10.1210/edrv-15-5-650. PMID: 7843071.
22. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023 Mar 4;44(2):323-353. doi: 10.1210/edrev/bnac026. PMID: 36327295.
23. Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3428-e3436. doi: 10.1210/clinem/dgac253. PMID: 35468192.
24. Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jun;17(6):512. doi: 10.1007/s11926-015-0512-5. PMID: 25900190.
25. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jul 13;3:17044. doi: 10.1038/nrdp.2017.44. PMID: 28703220.
26. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, et al. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002 Jan;41(1):70-7. doi: 10.1016/s0720-048x(01)00441-7. PMID: 11750156.
27. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372. PMID: 10690869.
28. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol.* 2005 Mar 1;89(3):186-92. doi: 10.1002/jso.20180. PMID: 15719374.
29. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2004-15. doi: 10.1210/jc.2011-0085. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21632813.
30. Alolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2027-37. doi: 10.1210/jc.2005-2639. Epub 2006 Mar 21. PMID: 16551738.
31. Vaidya A, Nehs M, Kilbridge K. Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):997-1006. doi: 10.1016/j.path.2019.08.010. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31672303.
32. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Alolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun;7(6):323-35. doi: 10.1038/nrendo.2010.235. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21386792.
33. Casar-Borota O, Burman P, Lopes MB. The 2022 WHO classification of tumors of the pituitary gland: An update on aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors. *Brain Pathol.* 2025 Jan;35(1):e13302. doi: 10.1111/bpa.13302. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39218431; PMCID: PMC11669403.
34. Paulissen, J. M. J., C. M. L. Zegers, R. M. Houben, et al. "Radiotherapy-induced Hypothalamic-Pituitary axis dysfunction in adult Brain, head and neck and skull base tumor patients—A systematic review and Meta-Analysis." *Clinical and Translational Radiation Oncology* (2024): 100900.
35. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.
36. Pasqual E, Sosa JA, Chen Y, et al. Trends in the Management of Localized Papillary Thyroid Carcinoma in the United States (2000-2018). *Thyroid.* 2022 Apr;32(4):397-410. doi: 10.1089/thy.2021.0557. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35078347; PMCID: PMC9048184.
37. Zhang Q, Zhong ZZ, Wu T, et al. Factors influencing TSH suppression efficacy in postoperative papillary thyroid carcinoma patients: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2024 May 3;24(1):133. doi: 10.1186/s12893-024-02426-y. PMID: 38702652; PMCID: PMC11067297.
38. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA.* 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348. PMID: 38319329.
39. Cetani F, Pardi E, Torregrossa L, et al. Approach to the Patient With Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Dec 21;109(1):256-268. doi: 10.1210/clinem/dgad455. PMID: 37531615.
40. Lazzaro A, Zhao GQ, Kulke M. Diagnosis and Management of Parathyroid Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2024 Dec;116(6):1496-1505. doi: 10.1002/cpt.3432. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39234888.
41. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 21: 1180-1189, 2003. PMID:

12637488. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.019
42. Nasioudis D, Wilson E, Mastroyannis SA, et al. Increased Risk of Breast and Uterine Cancer Among Women With Ovarian Granulosa Cell Tumors. *Anticancer Res.* 2019 Sep;39(9):4971-4975. doi: 10.21873/anticancerres.13686. PMID: 31519603.
 43. Durmuş Y, Kılıç Ç, Çakır C, et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: Analysis of a single institution database and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jul;45(7):1311-1318. doi: 10.1111/jog.13977. Epub 2019 May 20. PMID: 31106943.
 44. Bekker P, Miland-Samuelsen AR, Smerdel MP, et al. Sertoli-Leydig cell tumor: a clinicopathological analysis in a comprehensive, national cohort. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Dec 4;33(12):1921-1927. doi: 10.1136/ijgc-2023-004945. PMID: 37907261.
 45. Fankhauser CD, Grogg JB, Hayoz S, et al. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. *J Urol.* 2020 May;203(5):949-956. doi: 10.1097/JU.0000000000000705. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31845841.
 46. Ruf CG, Sanatgar N, Isbarn H, et al. Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J Urol.* 2020 Nov;38(11):2857-2862. doi: 10.1007/s00345-020-03079-1. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960106.
 47. Klingmüller D, Menger D, Wildt L, et al. Induction of puberty in a patient with hypogonadotropic hypogonadism: effect of sequentially applied hCG and pulsatile GnRH administration. *Horm Metab Res.* 1985 Jul;17(7):358-61. doi: 10.1055/s-2007-1013542. PMID: 3928472.
 48. Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, et al. European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023 Sep;84(3):289-301. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.010. Epub 2023 May 12. PMID: 37183161.
 49. Gebauer J, Higham C, Langer T, et al. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.
 50. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer.* 1977 Apr;39(4):1403-9. doi: 10.1002/1097-0142(197704)39:4<1403::aid-cnrcr2820390408>3.0.co;2-8. PMID: 851940.
 51. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Nov 23;291(6507):1457-60. doi: 10.1136/bmj.291.6507.1457. PMID: 3933709; PMCID: PMC1418091.
 52. Barabas K, Milner R, Lurie D, et al. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol.* 2008 Mar;6(1):1-18. doi: 10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x. PMID: 19178659.
 53. Gebauer J, Higham C, Langer T, et al. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.
 54. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jul;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875857; PMCID: PMC8769055.
 55. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):17-65. doi: 10.1210/er.2018-00006. PMID: 30184160; PMCID: PMC6270990.
 56. Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jan;34(1):101370. doi: 10.1016/j.beem.2019.101370. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31983543.
 57. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021 Oct;17(4):411-424. doi: 10.1007/s13181-021-00833-8. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826117; PMCID: PMC8455777.
 58. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016 Feb;54:139-148. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26765102.
 59. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jun;13(6):723-33. doi: 10.1517/14740338.2014.913021. Epub 2014 May 12. PMID: 24821006.
 60. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Apr;6(4):219-28. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.4. PMID: 19333228.
 61. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid.* 2013 Feb;23(2):151-9. doi: 10.1089/thy.2012.0456. PMID: 23398161.
 62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0. PMID: 15894097.
 63. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, et al. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther.* 2013 Sep;139(3):392-404. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005. Epub 2013 May 24. PMID: 23711794.
 64. Kharb R, Haider K, Neha K et al. Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Arch Pharm (Weinheim).* 2020 Aug;353(8):e2000081. doi: 10.1002/ardp.202000081. Epub 2020 May 25. PMID: 32449548.
 65. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 3;1(1):CD011093. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2. PMID: 28043088; PMCID: PMC6464820.
 66. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015 Sep;173(3):R131-51.
 67. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for preven-

- tion and treatment. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2546-2555. doi: 10.1093/annonc/mdr017. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415233.
68. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
 69. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015;67(5):825-36.
 70. Fraser O, Crowne E, Tacey M, et al. Correlating measured radiotherapy dose with patterns of endocrinopathy: The importance of minimizing pituitary dose. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Nov;69(11):e29847. doi: 10.1002/pbc.29847. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35713216.
 71. Sathyapalan T, Dixit S. Radiotherapy-induced hypopituitarism: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 May;12(5):669-83. doi: 10.1586/era.12.27. PMID: 22594901.

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU

Halil İbrahim ELLEZ¹

GİRİŞ

Kanser teşhisi; herhangi bir hastanın hem fiziksel hem psikosozal sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Hastalar; birden fazla görüş almayı, tedavi seçeneklerini araştırmayı, tedavinin yan etkileri ile uğraşırken kendi ölümlülükleri ile karşı karşıya gelmeleri gibi sayısız sorunla başa çıkmaya uğraşırlar. Hem hasta hem de hekim tarafından sıklıkla göz ardı edilen bir husus da kanserin hastanın cinsel sağlığı üzerinde etkisidir. Ama cinsel sağlık problemleri oldukça sık görülmekte ve bu problemler sadece tedavi süresinde değil, tedavi bitimi sonrası hatta hayat boyu sürebilmektedir. Bu kadar önemli bir sorun olmasına karşın bu konuda yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır ve çok sayıda bilimsel ve etik sorunlar mevcuttur.

Biz de bu bölümde önce cinsel sağlık tanımını, kanser teşhisinin cinsellikte ne gibi etkiler yarattığını, kanser tedavisinin ve yan etkilerinin cinsellik üzerinde fiziksel etkisini inceleyeceğiz. Bu konuda literatür oldukça açık olduğu için literatür verilerinden yararlanacağız. Ancak cinselliğin psikosozal etkileri konusunda literatür verileri oldukça yetersizdir. Bu nedenle hem ampirik verileri hem de literatür verilerini harmanlayarak inceleyeceğiz. Önce potansiyel cinsellik tanımını irdeleyeceğiz.

ğiz ardından kanser teşhisinin hasta üzerinde yaratabileceği psikolojik etki ve bunun cinsel işlevde olan etkisini tartışacağız. Devamında kanser teşhisinin partnerler ve eşler üzerindeki sonuçlarını ve bunun çiftlerin cinsel yaşamlarını nasıl etkileyebileceğini inceleyen literatürü gözden geçireceğiz. Son olarak, bu konuda uluslararası kılavuzların önerilerini irdeleyeceğiz.

CİNSEL SAĞLIK, SEKSÜEL DİSFONKSİYON

İnsan cinselliği biyoloji, cinsiyet, toplumsal cinsiyet, kültür ve davranışın karmaşık bir etkileşimidir ve çocukluk ve ergenlik dönemindeki başarılı cinsel gelişimin bir yetişkin olarak optimal yaşamı kolaylaştırdığı söylenmektedir.(1) Bu yaşam evresi, cinsel kimlik ve yönelimin, cinsel ifade ve işlevin ve yakın ilişki oluşumunun gelişimi açısından önemlidir. Bancroft'un cinsel gelişim modeli,(2) cinsel gelişimin üç kolunu birbirinden ayırır: cinsiyet kimliği, cinsel tepki ve yakın, ikili ilişkiler için kapasite; ancak kültürel yönleri de insan cinselliğini etkilemektedir.(3) Bu çoklu faktörler insan cinselliğinin gelişimi göz önünde bulundurulduğunda insan cinselliğinin sadece biyolojik ve davranışsal niteliklerini değil, aynı zamanda aynı

¹ Dr., Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, h.ibrahimellez@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9593-0942

düzydedir ve cinsel aktivite veya cinsel yönelime göre değil, cinsel ve vulvovajinal sağlıklarında proaktif olmaları için vajinal değişiklikler açısından risk altındaki tüm kadınlara önerilmelidir. Bilişsel davranışçı terapi ve pelvik taban (Kegel) egzersizleri anksiyete ve rahatsızlığı azaltmak için faydalı olabilir ve idrar yolu semptomlarını azaltabilir.”

Erkeklerde ise; erektil disfonksiyonu olan erkeklere yardımcı olmak için fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) ilaçların kullanılması önerilmektedir. PDE5i ilaçlarına yanıt vermeyen erkekler, vakumlu erektil cihaz (VED), ereksiyon için ilaçlı üretral sistem veya intrakavernozal enjeksiyon gibi alternatif müdahaleleri düşünmelidir. Bu tedaviler kanser tedavisinden önce başlanmasının faydaları olabilmektedir. Eretil disfonksiyon için penil protez implantasyonu da dahil olmak üzere cerrahi müdahaleler, geleneksel tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya bu tür bir tedaviyle yan etkiler bildiren hastalara önerilebilir.

SONUÇ

Yirmi birinci yüzyılda kanser endemik hale gelirken, kanserli hastanın hayatta kalması da endemik hale gelmiştir. Kanser teşhisinin bir kişinin hayatında büyük bir stres faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Buna bir de yaygın kanser tedavileri eklendiğinde, kanserin kişinin cinsel sağlığı üzerinde olumsuz etki potansiyeli görülebilir. Hastalar giderek artan bir şekilde kanserle olan savaşlarını kazanmakta ve uzun süreler hayatta kalmaktadır. Bu nedenle kanserden hayatta kalanların sosyal hayat problemleri giderek daha çok gündeme gelmektedir. Sonuç olarak, kanserli hastalar için cinsel sağlık kanser teşhisi ve tedavisinden olumsuz etkilenebilecek gelişim ve genel sağlığın önemli bir yönüdür. Cinsel sağlık, biyolojik, psikolojik, kişilerarası ve sosyal ilişkileri kapsar, sosyo-kültürel yönleri vardır ve bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Son yıllarda kanserli hastalar üzerinde destekleyici tedaviler üzerinde çalışmaların artmasına rağmen bu konuda yaklaşımlarımız henüz yeterli ve yetkin düzeyde değildir. Bu popülasyon için biyopsikososyal modelin tüm yönlerini dikkate alan multi-

disipliner veya ikili müdahalelerin geliştirilmesi ve test edilmesi zorunludur. Kişilerin ve SGM'ler için öznel yaklaşımlar ve bu yaklaşımlar için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. DeLamater J, Friedrich WN. Human sexual development. Vol. 39, Journal of Sex Research. 2002.
2. Bancroft J. Human Sexuality and its Problems: Third Edition. Human Sexuality and its Problems: Third Edition. 2008.
3. McKee A, Albury K, Dunne M, Grieshaber S, Hartley J, Lumby C, et al. Healthy sexual development: A multidisciplinary framework for research. International Journal of Sexual Health. 2010;22(1).
4. World Health Organization. Defining Sexual Health. World Health Organization. 2006;(January).
5. Flynn KE, Lin L, Bruner DW, Cyranowski JM, Hahn EA, Jeffery DD, et al. Sexual Satisfaction and the Importance of Sexual Health to Quality of Life Throughout the Life Course of U.S. Adults. Journal of Sexual Medicine. 2016;13(11).
6. Frederick NN, Bingen K, Bober SL, Cherven B, Xu X, Quinn GP, et al. Pediatric oncology clinician communication about sexual health with adolescents and young adults: A report from the children's oncology group. Cancer Med. 2021;10(15).
7. Lehmann V, Keim MC, Ferrante AC, Olshefski RS, Gerhardt CA. Psychosexual development and satisfaction with timing of developmental milestones among adult survivors of childhood cancer. Psychooncology. 2018;27(8).
8. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Tookman A, King M. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer in women. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016.
9. Liavaag AH, Dørum A, Bjørø T, Oksefjell H, Fosså SD, Tropé C, et al. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. Gynecol Oncol. 2008;108(2).
10. Guntupalli SR, Sheeder J, Ioffe Y, Tergas A, Wright JD, Davidson SA, et al. Sexual and Marital Dysfunction in Women With Gynecologic Cancer. In: International Journal of Gynecological Cancer. 2017.
11. Lim-Watson MZ, Hays RD, Kingsberg S, Kallich JD, Murimi-Worstell IB. A Systematic Literature Review of Health-related Quality of Life Measures for Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder and Female Sexual Interest/Arousal Disorder. Vol. 10, Sexual Medicine Reviews. 2022.
12. Murphy D, Klosky JL, Termuhlen A, Sawczyn KK, Quinn GP. The need for reproductive and sexual health discussions with adolescent and young adult cancer patients. Vol. 88, Contraception. 2013.
13. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN, Klosky JL, Minniear TD, Jackson BE, et al. Human Papillomavirus-Associated Subsequent Malignancies among Long-Term Survivors of Pediatric and Young Adult Cancers. PLoS One. 2013;8(8).

14. Cherven B, Sampson A, Bober SL, Bingen K, Frederick N, Freyer DR, et al. Sexual health among adolescent and young adult cancer survivors: A scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent and Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3).
15. Stanton AM, Handy AB, Meston CM. Sexual function in adolescents and young adults diagnosed with cancer: A systematic review. Vol. 12, *Journal of Cancer Survivorship.* 2018.
16. Schover LR. Sexual quality of life in men and women after cancer. Vol. 22, *Climacteric.* 2019.
17. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review with meta-analysis of studies using the Female Sexual Function Index. *Endocrine.* 2016;54(2).
18. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, Ruddy KJ, Bober SL, Kereakoglow S, et al. Treatment-related amenorrhea and sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer.* 2014;120(15).
19. Hovén E, Fagerkvist K, Jahnukainen K, Ljungman L, Lähdenmäki PM, Axelsson O, et al. Sexual dysfunction in young adult survivors of childhood cancer – A population-based study. *Eur J Cancer.* 2021;154.
20. Lehmann V, Hagedoorn M, Gerhardt CA, Fults M, Olshefski RS, Sanderman R, et al. Body issues, sexual satisfaction, and relationship status satisfaction in long-term childhood cancer survivors and healthy controls. *Psychooncology.* 2016;25(2).
21. Wettergren L, Kent EE, Mitchell SA, Zebrack B, Lynch CF, Rubenstein MB, et al. Cancer negatively impacts on sexual function in adolescents and young adults: The AYA HOPE study. *Psychooncology.* 2017;26(10).
22. Olsson M, Steineck G, Enskär K, Wilderäng U, Jarfelt M. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors—a population-based study. *Journal of Cancer Survivorship.* 2018;12(4).
23. Vani MF, Lucibello KM, Trinh L, Santa Mina D, Sabiston CM. Body image among adolescents and young adults diagnosed with cancer: A scoping review. Vol. 30, *Psycho-Oncology.* 2021.
24. Moore JB, Canzona MR, Puccinelli-Ortega N, Little-Greene D, Duckworth KE, Fingeret MC, et al. A qualitative assessment of body image in adolescents and young adults (AYAs) with cancer. *Psychooncology.* 2021;30(4).
25. Nahata L, Morgan TL, Lipak KG, Olshefski RS, Gerhardt CA, Lehmann V. Romantic Relationships and Physical Intimacy among Survivors of Childhood Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2020;9(3).
26. Hughes MK. Sexuality and the cancer survivor: A silent coexistence. *Cancer Nurs.* 2000;23(6).
27. Ussher JM, Allison K, Perz J, Power R. LGBTQI cancer patients' quality of life and distress: A comparison by gender, sexuality, age, cancer type and geographical remoteness. *Front Oncol.* 2022;12.
28. Meana M, Binik YM, Khalife S, Cohen DR. Biopsychosocial profile of women with dyspareunia. *Obstetrics and Gynecology.* 1997;90(4).
29. Goldstein AT, Pukall CF, Goldstein I. Female sexual pain disorders: Evaluation and management. *Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management.* 2020.
30. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: An American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology.* 2014.
31. Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, Alfano CM, Rodriguez JL, Sabatino SA, et al. Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: Population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2012;21(11).
32. Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, Borges VF, Borinstein SC, Chugh R, et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. Vol. 16, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2018.
33. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. *Children's Oncology Group.* 2018;(October).
34. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, Barton DL, Bolte S, Damast S, et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation of cancer care Ontario guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(5).
35. Meacham LR, Burns K, Orwig KE, Levine J. Standardizing Risk Assessment for Treatment-Related Gonadal Insufficiency and Infertility in Childhood Adolescent and Young Adult Cancer: The Pediatric Initiative Network Risk Stratification System. Vol. 9, *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology.* 2020.
36. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Vol. 22, *The Lancet Oncology.* 2021.
37. Nahata L, Liles SM, Gerhardt CA, Houston AJ, Jalili D, O'Brien SH, et al. Clinicians' perspectives on barriers and facilitators to sperm banking in adolescent males with cancer: a mixed-methods study. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(12).
38. Laurence V, Gbolade BA, Morgan SJ, Glaser A. Contraception for teenagers and young adults with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(18).
39. Committee Opinion No. 539: Adolescents and long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. Vol. 120, *Obstetrics and Gynecology.* 2012.
40. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. *Contraception.* 2012;86(3).
41. Carter J, Stabile C, Seidel B, Baser RE, Goldfarb S, Goldfrank DJ. Vaginal and sexual health treatment strategies within a female sexual medicine program for cancer patients and survivors. *Journal of Cancer Survivorship.* 2017;11(2).
42. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2018;25(11).
43. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C, De Villiers TJ, Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric.* 2016;19(1).

FERTİLİTE

Maral Martin MILDANOĞLU¹

GİRİŞ

Kanser insidansı yaşla birlikte artış gösterse ve 50 yaşından sonra zirveye ulaşsa da, her yıl binlerce genç kadın ve erkeğe kanser tanısı konulmaktadır. Modern antikanser tedaviler mortalitede önemli bir azalmaya yol açmıştır, ancak aynı zamanda azalmış fertilitate gibi istenmeyen yan etkilerde de artışa neden olmuştur. Fertilitate, sadece fizyolojik bir kapasite değil; aynı zamanda hastaların psikolojik iyilik hali, gelecek planları ve sosyal kimlikleriyle doğrudan ilişkili bir unsurdur (1).

Multimodal tedavi yaklaşımlarındaki ve destekleyici bakım alanındaki ilerlemeler, hastaların büyük bir çoğunluğunun hayatta kalacağı, ancak infertilite de dahil olmak üzere uygulanan tedavilere bağlı uzun dönemli komplikasyonlar geliştirme riski taşıdığı anlamına gelmektedir. Biyolojik çocuk sahibi olma yeteneğinin kaybı, kanser tanısı almış ve tedavi süreçlerini tamamlamış bireyler için önemli bir distres kaynağı olarak tanımlanmakta ve bu durum, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (2). Tanı anında, genç hastaların önemli bir kısmı antikanser tedavilerinin doğurganlıkları ve gelecekteki gebelik şansları üzerindeki olası etkileri konusunda endişe duy-

maktadır. Bu endişelerin ele alınmaması, hastaların tercihleri ve önerilen antikanser tedavilerine uyumları üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Çocuk sahibi olmayı erteleme eğilimindeki artış ve tanı anında aile planlamasını tamamlamamış hasta sayısının daha yüksek olması göz önüne alındığında, doğurganlığın korunmasına yönelik talep ve tedavi tamamlandıktan sonraki gebeliğin fizibilitesi ve güvenliği hakkındaki bilgilerin artması beklenmektedir (3).

Tedaviye bağlı infertilite tehdidi veya deneyimi psikolojik sıkıntıya yol açabilmekte ve birçok hasta kanser tanısı aldığı anda fertilitate ve gelecekteki üreme fonksiyonlarını korumakla ilgilenmektedir (1). Bu nedenle uluslararası kılavuzlar, onkolojik tedavi planlaması yapılmadan önce, fertilitate üzerine olası etkiler konusunda hastaların bilgilendirilmesini ve uygun yöntemlerle korunma seçeneklerinin değerlendirilmesini önermektedir (4).

Fertilitate korunması, sadece klinik bir uygulama değil; aynı zamanda etik, sosyal ve psikolojik bir sorumluluktur. Bu bölümde, kanser tedavilerinin fertilitate üzerindeki temel etkileri, başlıca tedavi modalitelerinin reproduktif toksisitesi ve mevcut koruma stratejileri özetlenecektir.

¹ Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mmildanoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4587-0726

etik bir yükümlülük değil, aynı zamanda kaliteli bir onkolojik bakımın ayrılmaz bir parçasıdır. Embriyo ve oosit dondurma, sperm bankacılığı, over veya testis dokusu dondurma gibi yöntemler, günümüzde fertilite koruma konusunda etkili ve uygulanabilir seçenekler sunmaktadır. Bununla birlikte, koruma yöntemlerinin başarısı, hastanın yaşı, tedavi planı ve korunma sürecinin zamanlaması gibi çok sayıda faktöre bağlıdır.

Tedavi sonrası dönemde fertilitenin geri kazanımı, tüm hastalar için garanti edilemese de, over veya testis fonksiyonunun spontane olarak geri dönebildiği vakalar bildirilmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranları da, önceden uygulanan fertilite koruma yöntemlerine ve bireysel rezerv durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, güncel kanıtlar, uygun takip ve yönlendirmeyle kanser tedavisi sonrası gebeliğin genellikle güvenli olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kanser tanısı alan bireylerde fertilitenin korunması ve tedavi sonrası gebelik yönetimi, multidisipliner iş birliğiyle ele alınmalı; her hastanın bireysel özellikleri doğrultusunda planlama yapılmalıdır. Bu süreçte onkologlar, jinekologlar, üreme endokrinologları ve psikososyal destek ekipleri birlikte çalışmalı, hastaların yalnızca yaşamlarını değil, yaşam kalitelerini de en üst düzeyde koruyacak yaklaşımlar benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1.
2. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer.* 2015;121(10):1532-9.
3. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(†). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664-78.
4. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-33.
5. Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025;43(12):1488-515.
6. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
7. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
8. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3293-305.

ÜROLOJİK SORUNLAR

Faruk Recep ÖZALP¹

GİRİŞ

Kanser hastalarında ürolojik komplikasyonlar, hem malignitelerin doğrudan etkileri hem de uygulanan tedavilerin yan etkileri nedeniyle sıklıkla karşılaşılan önemli bir klinik sorundur. Bu komplikasyonlar, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve bazı durumlarda tedaviyi sınırlayıcı faktörler haline gelebilir. Hem hastalığın doğal seyrine hem de tedavilere bağlı gelişen bu komplikasyonlar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Ürolojik komplikasyonların çeşitliliği, kanser türüne, evresine ve uygulanan tedavi modalitelerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, pelvik bölgede yerleşen tümörlerde üriner obstrüksiyon sık görülürken, radyoterapi veya bazı kemoterapötik ajanlar hemorajik sistit gibi spesifik yan etkilere yol açabilir. Özellikle pelvik ve retroperitoneal maligniteler, böbrek, üreter ve mesane gibi yapılara doğrudan bası yapabilir veya invazyon gösterebilir. Bu durum obstrüksiyon, fistül gelişimi veya hematüri gibi sorunlara yol açabilir. Bunun yanında, kanser tedavileri de ürolojik komplikasyonlara neden olabilir. Radyoterapi sonrası kronik sistit veya mesane kontraktürü gibi komplikasyonlar sık görülen sorunlar arasındadır. Ayrıca kanserin genel

metabolik etkileri ve tedavilerin immün sistemi baskılaması, enfeksiyonlara yatkınlık gibi ikincil sistemik etkilerle de komplikasyonlara zemin hazırlayabilir.

Bu bölümde kanser tedavisinde karşılaştığımız ürolojik sorunları onkolog gözü ile inceleyeceğiz.

KANSER İLE İLİŞKİLİ ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Obstrüktif Nefropati

Obstrüktif nefropati, kanser hastalarında sık olarak ortaya çıkan bir komplikasyondur. Erken teşhis edilen ve düzeltilen önemli bir obstrüksiyon, böbrek fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olur ve kanser tedavisinin komplikasyonlarını en aza indirir. Obstrüksiyon mekanizmaları genel popülasyona benzer olsa da, bazı nadir durumlarla karşılaşılabilir. En sık rektum, mesane, prostat veya jinekolojik organların tümörleri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, meme, pankreas ve mide kanserleri gibi pelvis dışından kaynaklanan kanserler de obstrüksiyona neden olabilir (1). Obstrüksiyona kitle etkisi dışında kan pıhtıları, kristal birikimi veya tübüler atıklar neden olabilir. Mesane düze-

¹ Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., ozalparukrecep@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2863-3243

KAYNAKLAR

- Artiles Medina A, Laso García I, González Tello F, Álvarez Rodríguez S, Hevia Palacios M, Mata Alcaraz M, et al. The challenging management of malignant ureteral obstruction: Analysis of a series of 188 cases. *Curr Urol*. 2024 Mar;18(1):34–42.
- Pérez-Aizpurua X, Cabello Benavente R, Bueno Serrano G, Alcázar Peral JM, Gómez-Jordana Mañas B, Tufet I Jaumot J, et al. Obstructive uropathy: Overview of the pathogenesis, etiology and management of a prevalent cause of acute kidney injury. *World J Nephrol*. 2024 Jun 25;13(2):93322.
- Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Klak J, Zdrojowy R, et al. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol*. 2020 Feb 27;73(1):94–103.
- Mourmouris. Obstructive uropathy: from etiopathology to therapy. *World J Nephrol Urol*. 2014;
- Feliciangeli V, Noce A, Montalto G, Germani S, Miano R, Asimakopoulos AD. Non-dilated obstructive nephropathy. *Clin Kidney J*. 2024 Oct;17(10):sfae249.
- Sen KK, Mohan C, Verma BS. Magnetic resonance urography in obstructive uropathy. *Med J Armed Forces India*. 2008 Apr;64(2):145–7.
- Ahmed Moawad M, El-Zawawy M. The role of multidetector computed tomography urography in the evaluation of obstructive uropathy. *Menoufia Med J*. 2015;28(2):554.
- Farrell MB, Banks KP, Peacock JG. Diuretic Renal Scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 2022 Dec;50(4):319–21.
- Zhu GG, Rais-Bahrami S. Diagnosis and management of obstructive uropathy in the setting of advanced pelvic malignancies. *J Nephrol Res*. 2015 Dec 29;1(3):90–6.
- Blackmur J, Scottish Malignant Ureteric Obstruction Study Group. Management of malignant ureteric obstruction with ureteric stenting or percutaneous nephrostomy. *Br J Surg*. 2024 Jan 31;111(2).
- Wong L-M, Cleeve LK, Milner AD, Pitman AG. Malignant ureteral obstruction: outcomes after intervention. Have things changed? *J Urol*. 2007 Jul;178(1):178–83; discussion 183.
- Savva-Bordalo J, Pinho Vaz C, Sousa M, Branca R, Campilho F, Resende R, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Aug;47(8):1095–8.
- Jimbo M. Evaluation and management of hematuria. *Prim Care*. 2010 Sep;37(3):461–72, vii.
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*. 2001 Apr;57(4):599–603.
- Schmitz-Dräger BJ, Kuckuck EC, Zuiverloon TCM, Zwarthoff EC, Saltzman A, Srivastava A, et al. Microhematuria assessment an IBCN consensus-Based upon a critical review of current guidelines. *Urol Oncol*. 2016 Oct;34(10):437–51.
- Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology*. 2000 Jan;55(1):22–4.
- Yao Q, Wu M, Zhou J, Zhou M, Chen D, Fu L, et al. Treatment of Persistent Gross Hematuria with Tranexamic Acid in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2017 Apr 11;42(1):156–64.
- Choi H, Kim DW, Jung E, Kye YC, Lee J, Jo S, et al. Impact of intravesical administration of tranexamic acid on gross hematuria in the emergency department: A before-and-after study. *Am J Emerg Med*. 2023 Jun;68:68–72.
- Sekito T, Sadahira T, Watanabe T, Maruyama Y, Watanabe T, Iwata T, et al. Medical uses for silver nitrate in the urinary tract (Review). *World Acad Sci*. 2022 Jan 21;4(1):6.
- Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Furuse H, Ushiyama T. Ureteroscopic evaluation and laser treatment of chronic unilateral hematuria. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):517–20.
- Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol*. 2007 Sep;23(5):303–12.
- Li KD, Jones CP, Hakam N, Erickson BA, Vanni AJ, Chancellor MB, et al. Haemorrhagic cystitis: a review of management strategies and emerging treatments. *BJU Int*. 2023 Dec;132(6):631–7.
- Williams JA, Clarke D, Dennis WA, Dennis EJ, Smith ST. The treatment of pelvic soft tissue radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Aug;167(2):412–5; discussion 415.
- Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol*. 2000 Jun;27(3):284–98.
- Johnston D, Schurtz E, Tourville E, Jones T, Boemer A, Giel D. Risk Factors Associated with Severity and Outcomes in Pediatric Patients with Hemorrhagic Cystitis. *J Urol*. 2016 Apr;195(4 Pt 2):1312–7.
- Montgomery BD, Boorjian SA, Ziegelmann MJ, Joyce DD, Linder BJ. Intravesical silver nitrate for refractory hemorrhagic cystitis. *Turk J Urol*. 2016 Sep;42(3):197–201.
- Westerman ME, Boorjian SA, Linder BJ. Safety and efficacy of intravesical alum for intractable hemorrhagic cystitis: A contemporary evaluation. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1144–9.
- Yang T-K, Wang Y-J, Li H-J, Yu Y-F, Huang K-W, Cheng JC-H. Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024 Aug 12;13(16).
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):127–45.
- Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3333–55.
- Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous

- bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1306–10.
32. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, Kouveli A, Synodinou M, Paraskevaidis M, et al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 15;56(4):1154–60.
 33. Gacci M, De Nunzio C, Sakalis V, Rieken M, Cornu J-N, Gravas S. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence. *J Clin Med*. 2023 Feb 2;12(3).
 34. Daugherty M, Chelluri R, Bratslavsky G, Byler T. Are we underestimating the rates of incontinence after prostate cancer treatment? Results from NHANES. *Int Urol Nephrol*. 2017 Oct;49(10):1715–21.
 35. Nakayama N, Tsuji T, Aoyama M, Fujino T, Liu M. Quality of life and the prevalence of urinary incontinence after surgical treatment for gynecologic cancer: a questionnaire survey. *BMC Womens Health*. 2020 Jul 17;20(1):148.
 36. Ruby CM, Hanlon JT, Boudreau RM, Newman AB, Simonsick EM, Shorr RI, et al. The effect of medication use on urinary incontinence in community-dwelling elderly women. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Sep;58(9):1715–20.
 37. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2012 Dec;188(6 Suppl):2455–63.
 38. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015 May;193(5):1572–80.
 39. Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1156–62.
 40. Brown JS, Bradley CS, Subak LL, Richter HE, Kraus SR, Brubaker L, et al. The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):715–23.
 41. Hay-Smith EJC, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD009508.
 42. Brown HW, Braun EJ, Wise ME, Myers S, Li Z, Sampene E, et al. Small-Group, Community-Member Intervention for Urinary and Bowel Incontinence: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):600–10.
 43. Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Villari D, Marzocco M, et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. *Eur Urol*. 2007 Jun;51(6):1559–64.
 44. Suarez OA, McCammon KA. The artificial urinary sphincter in the management of incontinence. *Urology*. 2016 Jun;92:14–9.
 45. Bodner-Adler B, Hanzal E, Pablik E, Koelbl H, Bodner K. Management of vesicovaginal fistulas (VVF) in women following benign gynaecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017 Feb 22;12(2):e0171554.
 46. Shrestha DB, Budhathoki P, Karki P, Jha P, Mainali G, Dangal G, et al. Vesico-Vaginal Fistula in Females in 2010-2020: a Systemic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022 Dec;29(12):3346–64.
 47. Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LJ. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal and abdominal approaches. *J Urol*. 1995 Apr;153(4):1110–2; discussion 1112.
 48. Selzman AA, Spirnak JP, Kursh ED. The changing management of ureterovaginal fistulas. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):626–8.
 49. Al-Otaibi KM. Ureterovaginal fistulas: The role of endoscopy and a percutaneous approach. *Urol Ann*. 2012 May;4(2):102–5.
 50. Morse FP, Dretler SP. Diagnosis and treatment of colovesical fistula. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):22–4.
 51. Najjar SF, Jamal MK, Savas JF, Miller TA. The spectrum of colovesical fistula and diagnostic paradigm. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):617–21.
 52. Singh V, Mandhani PA, Mehrotra S, Sinha RJ. Laparoscopic repair of vesicouterine fistula: a brief report with review of literature. *Urol J*. 2011;8(2):149–52.
 53. Fox JA, Krambeck A, McPhail EF, Lightner D. Ureteroarterial fistula treatment with open surgery versus endovascular management: long-term outcomes. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):945–50.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SORUNLARI

Feride YILMAZ¹

GİRİŞ

Kanser tedavisi gören hastaların birçoğu tedavi sonrasında yan etki veya komplikasyon yaşayabilmektedir ve bunlar arasında gastrointestinal (GI) semptomlar en yaygın olanıdır. Bu yan etkiler, tedavi sürecini kesintiye uğratabilir ve hastaların yaşam kalitesini düşürebilir (1). Bu semptomların uygun şekilde yönetilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve tedaviye uyumlarını sağlamak için kritik öneme sahiptir. GI semptomlarının yönetiminde, palyatif ve destekleyici bakım konusunda uzman ekiplerin yer aldığı disiplinler arası çalışma grupları önemlidir.

Bu bölüm, kanser tedavileriyle ilişkili GI semptomlarının değerlendirilmesi ve yönetimi üzerine odaklanmaktadır.

BULANTI VE KUSMA

Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Bulanti ve kusma, oldukça yaygın semptomlardır ve kanser hastalarının %20-60 kadarında görülür (2). Bunlar, tedaviye (kemoterapi, radyoterapi gibi), hastalığın komplikasyonlarına (barsak obstrüksiyonu, hiperkalsemi vb.), hastalığın kendisine veya

renal yetmezlik gibi eşlik eden hastalıkların kötüleşmesine bağlı olabilir. Özellikle yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapiler (örneğin, sisplatin) bulantı ve kusmaya yol açabilmektedir (3).

Bulantıya neden olan en yaygın patofizyolojiler, kemoreseptör tetikleme bölgesinin (CRTZ) ve gastrointestinal sistemden vagal sinirin uyarılmasıdır. CRTZ'yi tetikleyen örnekler arasında ilaçlar (opioidler, kemoterapi), elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hiperkalsemi), böbrek ve karaciğer yetmezliği ile enfeksiyon kaynaklı üretilen sitokinler yer almaktadır (4).

Yönetim ve Takip

Bulanti ve kusmanın tedavisinde, altta yatan sebeplerin anlaşılması ve uygun tedavi seçimi önem taşımaktadır. Beyin metastazlarına bağlı bulantı ve kusma için palyatif radyoterapi düşünülebilirken, gastrik çıkış yolu tıkanıklığı için kortikosteroidler, stentleme veya gastrotomi tüpü (G-tube) gibi tedaviler kullanılabilir. Ayrıca, birçok ilaç ve takviye de bulantı ve kusmaya neden olabilir, bu nedenle digoksin ve fenitoin gibi ilaçların kan seviyeleri kontrol edilmelidir (5, 6). Dopamin veya 5-HT₃ (5-hidroksitriptamin) reseptör antagonistleri genellikle non-spesifik bulantı ve kusmanın

¹ Dr., Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, doktorferide@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5848-3381

Gastrointestinal Kanamalar

- » Kemoterapi, radyoterapi ve bazı ilaçlar, kanser hastalarında gastrointestinal kanamalara yol açabilir.
- » Acil müdahale gerektiren durumlarda intravenöz sıvı tedavisi, kan transfüzyonu ve koagülasyon parametrelerinin düzenlenmesi önceliklidir.
- » Lokal radyoterapi ve endoskopik müdahaleler, kanamanın durdurulmasında etkili olabilir.

Kaşeksi ve Nutrisyon

- » Kaşeksi, ileri evre kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, genellikle tanısı konulmamış bir durumdur.
- » Erken teşhis ve multidisipliner yaklaşımla hastanın beslenme durumu iyileştirilmeye çalışılır. Enerji, protein ve anabolik uyarıların sağlanması hedeflenir.
- » Kortikosteroidler ve progesterinler kısa vadeli çözüm sağlar ancak yan etkiler nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Glass TA, Kawachi I: **The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients.** *Cancer* 2002, **94**(3):862-871.
2. Hardy J, Davis MP: **The management of nausea and vomiting not related to anticancer therapy in patients with cancer.** *Current Treatment Options in Oncology* 2021, **22**:1-14.
3. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann C, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, Aapro M, Dennis K, Hesketh P, Navari R: **2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting.** *ESMO open* 2024, **9**(2):102195.
4. Tradounsky GE: **Gastro-Intestinal Symptoms in Palliative Care Patients.** *Current Oncology* 2024, **31**(4):2341-2352.
5. Holt DW, Volans GN: **Gastrointestinal symptoms of digoxin toxicity.** *British Medical Journal* 1977, **2**(6088):704.
6. Hwang W-J, Tsai J-J: **Acute phenytoin intoxication: causes, symptoms, misdiagnoses, and outcomes.** *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2004, **20**(12):580-585.
7. Murray-Brown F, Dorman S: **Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(11).
8. Davis MP, Hallerberg G, Cancer PMSGotMAoS: **A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation.** *Journal of pain and symptom management* 2010, **39**(4):756-767.
9. Sykes N: **Constipation and diarrhoea.** *Oxford textbook of palliative medicine* 1993, **2**:513-526.
10. Larkin PJ, Sykes N, Centeno C, Ellershaw J, Elsner F, Eugene B, Gootjes J, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C: **The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations.** *Palliative medicine* 2008, **22**(7):796-807.
11. Staats PS, Markowitz J, Schein J: **Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study.** *Southern medical journal* 2004, **97**(2):129-135.
12. Thorpe DM: **Management of opioid-induced constipation.** *Current pain and headache reports* 2001, **5**:237-240.
13. Bouras EP, Tangalos EG: **Chronic constipation in the elderly.** *Gastroenterology Clinics* 2009, **38**(3):463-480.
14. Genz H, Jenetzky E, Hauer K, Oster P, Pfisterer M-D: **Palliative geriatrics: What are the differences between oncologic and non-oncologic palliative geriatric inpatients?** *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2010, **43**:369-375.
15. Teunissen SC, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A: **Does age matter in palliative care?** *Critical reviews in oncology/hematology* 2006, **60**(2):152-158.
16. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugge M, Van Den Noortgate N, Gryndonck M, Verhaeghe S, Bekkering G, Beeckman D: **Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Pain and Symptom Management* 2014, **47**(1):90-104.
17. Laugsand EA, Jakobsen G, Kaasa S, Klepstad P: **Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe.** *Supportive Care in Cancer* 2011, **19**:2005-2014.
18. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL: **Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women.** *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG 2003, **98**(8):1790-1796.
19. Winge K, Rasmussen D, Werdelin L: **Constipation in neurological diseases.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003, **74**(1):13.
20. Larkin P, Cherny N, La Carpiá D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti C, Committee EG: **Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Annals of oncology* 2018, **29**:iv111-iv125.
21. Pappagallo M: **Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction.** *The American journal of surgery* 2001, **182**(5):S11-S18.
22. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadsatawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K: **A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation.** *European Journal of Pain* 2009, **13**(1):56-64.
23. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P,

- Hopp M, Bosse B, Spohr I, Reimer K: **Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management.** *Journal of Opioid Management* 2009, **5**(3):145-151.
24. Talley NJ: **Serotonergic neuroenteric modulators.** *The Lancet* 2001, **358**(9298):2061-2068.
 25. Haim N, Epelbaum R, Ben Shahaar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E: **Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas.** *Cancer* 1994, **73**(10):2515-2519.
 26. Hwu W-J, Krown SE, Panageas KS, Menell JH, Chapman PB, Livingston PO, Williams LJ, Quinn CJ, Houghton AN: **Temozolomide plus thalidomide in patients with advanced melanoma: results of a dose-finding trial.** *Journal of clinical oncology* 2002, **20**(11):2610-2615.
 27. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme A, Illness CCDGfCiPwAP: **Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness.** *Journal of pain and symptom management* 2010, **40**(5):761-773.
 28. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, Odetti P, Giusti R, Marinangeli F, Pinto C: **Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: expert opinion of an Italian multidisciplinary panel.** *Advances in therapy* 2021, **38**(7):3589-3621.
 29. McCallum P, Walsh D, Nelson KA: **Can a soft diet prevent bowel obstruction in advanced pancreatic cancer?** *Supportive care in cancer* 2002, **10**:174-175.
 30. Markland AD, Burgio KL, Whitehead WE, Richter HE, Wilcox CM, Redden DT, Beasley TM, Goode PS: **Loperamide versus psyllium fiber for treatment of fecal incontinence: the fecal incontinence prescription (Rx) management (FIRM) randomized clinical trial.** *Diseases of The Colon & Rectum* 2015, **58**(10):983-993.
 31. Whitehead WE, Drinkwater D, Cheskin LJ, Heller BR, Schuster MM: **Constipation in the elderly living at home: definition, prevalence, and relationship to lifestyle and health status.** *Journal of the American Geriatrics Society* 1989, **37**(5):423-429.
 32. Star A, Boland JW: **Updates in palliative care—recent advancements in the pharmacological management of symptoms.** *Clinical Medicine* 2018, **18**(1):11-16.
 33. Jones R, Prommer E, Backstedt D: **Naloxegol: a novel therapy in the management of opioid-induced constipation.** *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2016, **33**(9):875-880.
 34. Dzierzanowski T, Mercadante S: **Constipation in cancer patients—an update of clinical evidence.** *Current Treatment Options in Oncology* 2022, **23**(7):936-950.
 35. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny N, Rosengarten O, Pernet S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K, Ripamonti C: **Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Annals of Oncology* 2018, **29**:iv126-iv142.
 36. Boussios S, Pentheroudakis G, Katsanos K, Pavlidis N: **Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management.** *Annals of gastroenterology* 2012, **25**(2):106.
 37. Levy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon J, Rougier P, Ryan L, Hansen R, Zee B, Weinerman B, Pater J: **Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors.** *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998, **16**(11):3537-3541.
 38. Yumuk P, Aydin S, Dane F, Gumus M, Ekenel M, Aliustaoglu M, Karamanoglu A, Sengoz M, Turhal S: **The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients.** *International journal of colorectal disease* 2004, **19**:609-610.
 39. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dallery D, Pazdur R, Cassidy J, Dirix L, Twelves C, Allman D: **Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study.** *Journal of Clinical Oncology* 2000, **18**(6):1337-1345.
 40. Baratelli C, Zichi C, Di Maio M, Brizzi MP, Sonetto C, Scagliotti GV, Tampellini M: **A systematic review of the safety profile of the different combinations of fluoropyrimidines and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer patients.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018, **122**:21-29.
 41. Pessi M, Zilembo N, Haspinger E, Molino L, Di Cosimo S, Garassino M, Ripamonti C: **Targeted therapy-induced diarrhea: a review of the literature.** *Critical reviews in oncology/hematology* 2014, **90**(2):165-179.
 42. Naidoo J, Page D, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok J: **Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies.** *Annals of Oncology* 2015, **26**(12):2375-2391.
 43. Pernet S, Ramtohl T, Taieb J: **Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events.** *Current opinion in oncology* 2016, **28**(4):264-268.
 44. Gupta A, De Felice K, Loftus Jr EV, Khanna S: **Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy.** *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015, **42**(4):406-417.
 45. Postow MA: **Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects.** *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2015, **35**(1):76-83.
 46. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, Mattar MC: **Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review.** *World journal of clinical cases* 2019, **7**(4):405.
 47. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC: **Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** *New England Journal of Medicine* 2010, **363**(8):711-723.
 48. Ibrahim R, Berman D, DePril V, Humphrey R, Chen T, Messina M, Chin K, Liu H, Bielefield M, Hoos A: **Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma.** *Journal of Clinical Oncology* 2011, **29**(15_suppl):8583-8583.
 49. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, Schutz F, Bellmunt J, Sonpavde GP, Hodi FS: **Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients.** *Cancer immunology research* 2017,

- 5(4):312-318.
50. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P: **Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.** *New England journal of medicine* 2015, **373**(1):23-34.
 51. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier J-F, Bourdier de Beauregard M: **Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease.** *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, **10**(4):395-401.
 52. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, Slangen RM, van Delft F, van Bodegraven A, Neeffjes-Borst A, de Boer NK: **Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of ipilimumab-associated colitis.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016, **14**(6):836-842.
 53. O'Connor A, Marples M, Mulatero C, Hamlin J, Ford AC: **Ipilimumab-induced colitis: experience from a tertiary referral center.** *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016, **9**(4):457-462.
 54. Heinzerling L, Goldinger SM: **A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors.** *Current opinion in oncology* 2017, **29**(2):136-144.
 55. Shivaji UN, Jeffery L, Gui X, Smith SC, Ahmad OF, Akbar A, Ghosh S, Iacucci M: **Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management.** *Therapeutic advances in gastroenterology* 2019, **12**:1756284819884196.
 56. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM: **Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.** *Journal of Clinical Oncology* 2015, **33**(28):3193-3198.
 57. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, Carneiro A, Marsal J: **Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis.** *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2017, **66**:581-592.
 58. Andreyev HJN, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M: **"Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011, **46**(4):389-397.
 59. Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI: **Radiation enteritis.** *Current gastroenterology reports* 2014, **16**:1-9.
 60. Fernández-Bañares F, Villá S, Esteve M, Roca M, Cabré E, Abad-Lacruz A, Martín-Comín J, Gassull MA: **Acute effects of abdominopelvic irradiation on the orocecal transit time: its relation to clinical symptoms, and bile salt and lactose malabsorption.** *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1991, **86**(12).
 61. Liu M-M, Li S-T, Shu Y, Zhan H-Q: **Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials.** *PloS one* 2017, **12**(6):e0178870.
 62. Nightingale J, Woodward JM: **Guidelines for management of patients with a short bowel.** *Gut* 2006, **55**(suppl 4):iv1-iv12.
 63. Wallace A, Phillips-Clarke C, Peiris S, Thiruppathy K: **Cancer management from a chronic gastrointestinal function perspective.** *Clinical Medicine* 2023, **23**(6):545-548.
 64. Fernandes DC, Andreyev HJN: **Chronic diarrhoea in an oncology patient—Clinical assessment and decision making.** *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2020, **48**:101708.
 65. Liu J, Liu C, Yue J: **Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction.** *Radiation Oncology* 2021, **16**(1):9.
 66. Muls AC: **Gastrointestinal consequences of cancer treatment and the wider context: A bad gut feeling.** *Acta oncologica* 2014, **53**(3):297-306.
 67. Davila ML: **Neutropenic enterocolitis.** *Current treatment options in gastroenterology* 2006, **9**(3):249-255.
 68. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E: **Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer.** *Gut* 2012, **61**(2):179-192.
 69. Health UDo, Services H: **National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. 2017.** Online at https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 There is no corresponding record for this reference 2023.
 70. Andreyev HJN, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, Pennert K, Lindsay JO: **Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial.** *The Lancet* 2013, **382**(9910):2084-2092.
 71. Benton B, Norton C, Lindsay J, Dolan S, Andreyev H: **Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease?** *Clinical oncology* 2011, **23**(8):538-551.
 72. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, Wedlake L, Bridgewater J, Glynne-Jones R, Allum W: **Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy.** *The Lancet Oncology* 2014, **15**(10):e447-e460.
 73. Obita GP, Boland EG, Currow DC, Johnson MJ, Boland JW: **Somatostatin analogues compared with placebo and other pharmacologic agents in the management of symptoms of inoperable malignant bowel obstruction: a systematic review.** *Journal of Pain and Symptom Management* 2016, **52**(6):901-919. e901.
 74. Shariff F, Bogach J, Guidolin K, Nadler A: **Malignant bowel obstruction management over time: are we doing anything new? A current narrative review.** *Annals of Surgical Oncology* 2022:1-11.
 75. Demarest K, Lavu H, Collins E, Batra V: **Comprehensive diagnosis and management of malignant bowel obstruction: a review.** *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2023, **37**(1):91-105.
 76. Hsu K, Prommer E, Murphy MC, Lankarani Fard A: **Pharmacologic management of malignant bowel obstruction: when surgery is not an option.** *Journal of Hospital Medicine* 2019, **14**(6):367-373.
 77. Ferguson HJM, Ferguson CI, Speakman J, Ismail T: **Ma-**

- agement of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Annals of medicine and surgery* 2015, **4**(3):264-270.
78. Lambert LA, Wiseman J: **Palliative management of peritoneal metastases.** *Annals of Surgical Oncology* 2018, **25**:2165-2171.
 79. Yeo CT, Merchant SJ: **Considerations in the management of malignant bowel obstruction.** *Surgical Oncology Clinics* 2021, **30**(3):461-474.
 80. NCCN: **NCCN Guidelines Version 1.2024 Palliative Care.** In: *National Comprehensive Cancer Network Guidelines, 10/8/2024 Access Date.* 2024: MS-21, 22.
 81. Ripamonti C, Guglielmo M: **Malignant Bowel Obstruction.** *ESMO Handbooks: Supportive and Palliative Care European Society for Medical Oncology* 2022:73-76.
 82. Feuer DJ, Broadley KE, Cochrane Pain P, Group SC: **Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer.** *Cochrane database of systematic reviews* 1996, **2017**(6).
 83. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T: **Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction.** *Journal of pain and symptom management* 2012, **44**(4):604-607.
 84. Porzio G, Aielli F, Verna L, Galletti B, Shoja e Razavi G, Ficorella C: **Can malignant bowel obstruction in advanced cancer patients be treated at home?** *Supportive Care in Cancer* 2011, **19**:431-433.
 85. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Marrazzo A: **Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction.** *Journal of pain and symptom management* 2004, **28**(4):412-416.
 86. Zelek L, Laval G, Asselain B: **Somatostatin analogs for malignant bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis.** *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, **31**(19):2519-2520.
 87. Mercadante S, Casuccio A, Mangione S: **Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review.** *Journal of pain and symptom management* 2007, **33**(2):217-223.
 88. Mercadante S, Porzio G: **Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after.** *Critical reviews in oncology/hematology* 2012, **83**(3):388-392.
 89. Dittrich A, Schubert B, Kramer M, Lenz F, Kast K, Schuler U, Schuler MK: **Benefits and risks of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for decompression in patients with malignant gastrointestinal obstruction.** *Supportive Care in Cancer* 2017, **25**(9):2849-2856.
 90. Chen Y-I, Itoi T, Baron TH, Nieto J, Haito-Chavez Y, Grimm IS, Ismail A, Ngamruenphong S, Bukhari M, Hajiyeva G *et al*: **EUS-guided gastroenterostomy is comparable to enteral stenting with fewer re-interventions in malignant gastric outlet obstruction.** *Surgical Endoscopy* 2017, **31**(7):2946-2952.
 91. Kobborg M, Broholm M, Frostberg E, Jeppesen M, Gögenür I: **Short-term results of self-expanding metal stents for acute malignant large bowel obstruction.** *Colorectal Disease* 2017, **19**(10):O365-O371.
 92. Baron TH: **Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction.** *Current Oncology Reports* 2009, **11**(4):293-297.
 93. Brooksbank M, Game P, Ashby M: **Palliative venting gastrostomy in malignant intestinal obstruction.** *Palliative medicine* 2002, **16**(6):520-526.
 94. Diver E, O'Connor O, Garrett L, Boruta D, Goodman A, Del Carmen M, Schorge J, Mueller P, Growdon W: **Modest benefit of total parenteral nutrition and chemotherapy after venting gastrostomy tube placement.** *Gynecologic oncology* 2013, **129**(2):332-335.
 95. Richards DM, Tanikella R, Arora G, Guha S, Dekovich AA: **Percutaneous endoscopic gastrostomy in cancer patients: predictors of 30-day complications, 30-day mortality, and overall mortality.** *Digestive diseases and sciences* 2013, **58**:768-776.
 96. Hodge C, Badgwell BD: **Palliation of malignant ascites.** *Journal of surgical oncology* 2019, **120**(1):67-73.
 97. Kefala G, Papamichael D: **Malignant Ascites.** *ESMO Handbooks: Supportive and Palliative Care European Society for Medical Oncology* 2022:98-99.
 98. Smith E, Jayson GC: **The current and future management of malignant ascites.** *Clinical oncology* 2003, **15**(2):59-72.
 99. Fukui H, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Yoshiji H: **Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions.** *Hepatic medicine: evidence and research* 2018:55-71.
 100. Jatoi A, Nieva JJ, Qin R, Loprinzi CL, Wos EJ, Novotny PJ, Moore J, Dennis F, Mowat RB, Bechar N, Pajon J, Eduardo R: **A pilot study of long-acting octreotide for symptomatic malignant ascites.** *Oncology* 2012, **82**(6):315-320.
 101. Peterson D, Bensadoun R-J, Roila F: **Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Annals of oncology* 2011, **22**:vi78-vi84.
 102. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE: **Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis.** *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2007, **109**(5):820-831.
 103. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou Galitis O, Peterson DE: **MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy.** *Cancer* 2014, **120**(10):1453-1461.
 104. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, Epstein JB, Arends AB, Wiersma DR, Lalla RV, Logan RM, Van Erp NP, Gelderblom H: **Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis.** *Future oncology* 2013, **9**(12):1883-1892.
 105. National Cancer Institute PDQ®. **Oral mucositis.** In **Oral Complications of Chemotherapy/Head & Neck Radiation;** <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page5> (21 October 2024, date last accessed).
 106. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F: **Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients.** *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2010, **116**(1):210-215.

107. Watters A, Epstein J, Agulnik M: **Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review.** *Oral oncology* 2011, **47**(6):441-448.
108. Li E, Trovato JA: **New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies.** *American Journal of Health-System Pharmacy* 2012, **69**(12):1031-1037.
109. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, Huftalen TM, Treister N: **Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors.** *Clinical journal of oncology nursing* 2011, **15**(5).
110. De Oliveira MA, e Martins FM, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, Butrynski J, Treister NS: **Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis.** *Oral oncology* 2011, **47**(10):998-1003.
111. Peterson D, Boers-Doets C, Bensadoun R, Herrstedt J: **Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up.** *Annals of Oncology* 2015, **26**:v139-v151.
112. Elting LS, Chang Y-C, Parelkar P, Boers-Doets CB, Micheel M, Hita G, Rouleau T, Cooksley C, Halm J, Vithala M: **Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis.** *Supportive Care in Cancer* 2013, **21**:3243-3254.
113. Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R, Mitchell SS, Sridhara R, Pazdur R: **FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma.** *The oncologist* 2010, **15**(4):428-435.
114. Keefe D, Stringer A: **The potential successes and challenges of targeted anticancer therapies.** *Current opinion in supportive and palliative care* 2010, **4**(1):16-18.
115. Lewis SJ, Heaton KW: **Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997, **32**(9):920-924.
116. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J: **Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients.** *Supportive Care in Cancer* 2013, **21**:3165-3177.
117. Eilers Jr R, Gandhi M, Patel J, Mulcahy M, Agulnik M, Hensing T, Lacouture ME: **Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy.** *Journal of the National Cancer Institute* 2010, **102**(1):47-53.
118. Duvic M: **EGFR inhibitor-associated acneiform folliculitis: assessment and management.** *American Journal of Clinical Dermatology* 2008, **9**:285-294.
119. Amitay-Laish I, David M, Stemmer SM: **Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions.** *The oncologist* 2010, **15**(9):1002-1008.
120. Kajiya K, Sawane M, Huggenberger R, Detmar M: **Activation of the VEGFR-3 pathway by VEGF-C attenuates UVB-induced edema formation and skin inflammation by promoting lymphangiogenesis.** *Journal of Investigative Dermatology* 2009, **129**(5):1292-1298.
121. Roigas J: **Clinical management of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma.** *European urology supplements* 2008, **7**(9):593-600.
122. Venkatesh GH, Manjunath VB, Mumbreakar KD, Negi H, Fernandes DJ, Sharan K, Banerjee S, Bola Sadashiva SR: **Polymorphisms in radio-responsive genes and its association with acute toxicity among head and neck cancer patients.** *PloS one* 2014, **9**(3):e89079.
123. Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G: **SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients.** *Oral diseases* 2013, **19**(7):721-727.
124. Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST: **New frontiers in mucositis.** *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2012, **32**(1):545-551.
125. Jensen SB, Peterson DE: **Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research.** *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2014, **43**(2):81-90.
126. Strojjan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AW, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A: **Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer.** *Cancer treatment reviews* 2017, **59**:79-92.
127. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV, Group COH: **Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996, **2017**(7).
128. Health NI: **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.** U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on April 03, 2023). 2017.
129. Jd C: **Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **31**:1341-1346.
130. Jensen K, Jensen AB, Grau C: **The relationship between observer-based toxicity scoring and patient assessed symptom severity after treatment for head and neck cancer. A correlative cross sectional study of the DAHANCA toxicity scoring system and the EORTC quality of life questionnaires.** *Radiotherapy and Oncology* 2006, **78**(3):298-305.
131. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M: **Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.** *The lancet oncology* 2011, **12**(2):127-136.
132. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, Van Herk M, Lee A, Maingon P, Nutting C: **CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNP-CSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines.** *Radiotherapy and Oncology* 2015, **117**(1):83-90.
133. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KC, Nam J, Eisbruch A: **Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function.** *International Journal of Radiation Onco-*

- logy* *Biology* Physics* 2010, **76**(3):S58-S63.
134. Wang X, Eisbruch A: **IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia.** *Journal of radiation research* 2016, **57**(S1):i69-i75.
 135. Vigaros E, Epstein JB, Sibaud V: **Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors.** *Supportive Care in Cancer* 2017, **25**:1713-1739.
 136. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, Narayana N, Villa A, Sia YW, Aliko A: **A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI.** *Drugs in R&D* 2017, **17**:1-28.
 137. Yang W-f, Liao G-q, Hakim SG, Ouyang D-q, Ringash J, Su Y-x: **Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2016, **94**(3):503-511.
 138. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown C, Davies A, Dutilh J, Fulton J, Jankovic L, Lopes N: **A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact.** *Supportive care in cancer* 2010, **18**:1061-1079.
 139. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S: **Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis.** *Oral oncology* 2017, **66**:64-74.
 140. Fox NF, Xiao C, Sood AJ, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma A, Day TA: **Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review.** *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2015, **120**(1):22-28.
 141. Johnstone C, Rich SE: **Bleeding in cancer patients and its treatment: a review.** *Annals of palliative medicine* 2018, **7**(2):26573-26273.
 142. Talley NA, Chen F, King D, Jones M, Talley NJ: **Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial.** *Diseases of the colon & rectum* 1997, **40**:1046-1050.
 143. Èavèiè J, Turèiè J, Martinac P, Županèiè B, Panijan-Pezeroviè R, Unušiè J: **Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial.** *Croat Med J* 2000, **4**:314-318.
 144. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, Ahn J, Hong J: **A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy.** *Diseases of the colon & rectum* 2005, **48**:1-8.
 145. Clarke RE, Tenorio LC, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, Desai SP, Parra LD, Rodrigues SD, Long RJ: **Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2008, **72**(1):134-143. e115.
 146. Fearon K, Arends J, Baracos V: **Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia.** *Nature reviews Clinical oncology* 2013, **10**(2):90-99.
 147. Scholnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, Dueñas-González A: **Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia.** *American journal of cancer research* 2017, **7**(5):1107.
 148. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G: **Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus.** *The lancet oncology* 2011, **12**(5):489-495.
 149. Bokhorst-de van der Schueren Mv, Guaitoli PR, Jansma EP, Vet Hd: **Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting.** 2014.
 150. Arends J: **Nutrition in Cancer Patients.** *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2012, **37**(02):91-106.
 151. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, De Van Der Schueren M, Baldwin C, Chasen M: **Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *ESMO open* 2021, **6**(3):100092.
 152. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S: **ES-PEN guidelines on nutrition in cancer patients.** *Clinical nutrition* 2017, **36**(1):11-48.
 153. Garcia VR, López-Briz E, Sanchis RC, Perales JLG, Bort-Martí S: **Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(3).
 154. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E: **Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer.** *Cancer* 2007, **110**(6):1173-1177.
 155. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, Kaasa S: **Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review.** *Acta Oncologica* 2013, **52**(1):6-17.
 156. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, Omlin A, Kaasa S, Fearon KC, Strasser F: **Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis.** *Journal of pain and symptom management* 2013, **46**(1):77-95.
 157. Orrevall Y, Tishelman C, Herrington MK, Permert J: **The path from oral nutrition to home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families.** *Clinical nutrition* 2004, **23**(6):1280-1287.
 158. Strasser F, Binswanger J, Cerny T, Kesselring A: **Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study.** *Palliative Medicine* 2007, **21**(2):129-137.
 159. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, McCance T: **The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members.** *International journal of nursing studies* 2009, **46**(5):606-616.
 160. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I, Wright DN, Scott I, Addington-Hall JM, Foster C: **The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight-and eating-related distress in**

people with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management* 2010, **40**(5):684-695.

161. Hopkinson JB, Richardson A: **A mixed-methods qualitative research study to develop a complex intervention for weight loss and anorexia in advanced cancer: the family approach to weight and eating.** *Palliative medicine* 2015, **29**(2):164-176.
162. Millar C, Reid J, Porter S: **Healthcare professionals' response to cachexia in advanced cancer: a qualitative study.** In: *Oncology nursing forum: 2013*; 2013.
163. Amano K, Maeda I, Morita T, Okajima Y, Hama T, Aoyama M, Kizawa Y, Tsuneto S, Shima Y, Miyashita M: **Eating-related distress and need for nutritional support of families of advanced cancer patients: a nationwide survey of bereaved family members.** *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2016, **7**(5):527-534.

KANSER HASTALARINDA SOLUNUM YOLLARI PROBLEMLERİ

Nurullah İLHAN¹

GİRİŞ

Kanser tedavisinde kullanılan tedaviler, farklı organ orijini, histolojik tip farklılığı ve evre nedeniyle değişiklikler göstermektedir. Bu bölümde primer kanserin oluşturduğu solunum yolu problemleri ve takibi ile bu kanserlerin tedavilerine bağlı solunum sistemi yan etkileri ele alınacaktır. Kanser tedavisi modalitelerinin oluşturdukları solunum yolları problemlerini iyice anlamak, dolayısıyla takibini doğru yapmak için öncelikle genel olarak inceleyecek, sonrasında kanser tipine göre daha ayrıntılı olarak ele alacağız. Kanser tedavilerini genel olarak solunum yolları üzerine yaptıkları yan etkiler üzerine özetleyecek olursak; kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi tedavilerin, kanser türünden bağımsız olarak kullanıldıklarında ortaya çıkardıkları yan etkiler, yine özellikle tedavi yöntemleri, örneğin hedefli tedaviler, lütesyum, TACE, TARE vs. bağlı solunum yolları ile ilgili problemler olarak ayırabiliriz.

KANSER TEDAVİLERİNE BAĞLI SOLUNUM YOLU PROBLEMLERİ OLUŞTURAN GENEL YAN ETKİLER

Kemoterapi

Kanser tedavileri her geçen gün ilerlemekte olup, tıpta belki de en dinamik alanlardan birini oluşturmaktadır. Kanser tedavisinde sürekli bir şekilde ilerlemiş kanser türlerini kronik hastalık gibi tedavi etmenin yolları aranmakta ve her geçen gün bu minvalde yeni ve daha az toksik tedaviler literatüre eklenmektedir. Eskiden süregelen geleneksel kemoterapötik yöntemler, gerek daha toksik olmaları, gerek sürdürülebilir olmamaları, gerekse etkinliklerinin kısıtlı olması nedeniyle yerlerini immünoterapiler, hedefli tedaviler, antijen-antikor konjugatları gibi daha az toksik, daha sürdürülebilir ve daha etkin tedavilere bırakmaktadır. Yine de Her ne kadar yeni tedavi modaliteleri gelişt-

¹ Dr., İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nurullahilhan07@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9908-9284

7. Jinekolojik Kanserler ve Solunum Yolu Problemleri

Kanser hastalarında jinekolojik kanserler ve bunların tedavilerine bağlı solunum yolu problemleri morbidite ve mortaliteyi artıran önemli sorunların başında gelmektedir. Bu problemlerin etkin yönetimi erken tanı ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Erken evre hastalıkta yapılan tedaviye bağlı olarak cerrahi sonrası problemler, radyoterapi sonrası fibrozis nedeniyle akciğer kapasitesinde azalma platin bazlı kemoterapi (cisplatin) ile ilişkili pulmoner toksisite yine primer kanser nedenli malign plörezi gibi nednelerle solunum yolu problemleri gözlenebilmektedir. İleri evre hastalıkta ise gerek primer tümörün genitoüriner bası, obstrüksiyon, fistülizasyon gibi nedenlerle gelişebilecek enfeksiyonlar, renal yetmezlik, sepsis, septik şok gibi nedenler gerekse metastatik hastalığın metastazlarına bağlı gelişebilecek komplikasyonlar veya bunların tedavisinde kullanılan onkoljik ajanlar (daha önce solunum komplikasyonları anlatılan kemoterapi, immunoterapi, parp inhibitörleri, anti vegf tedaviler vs) nedenli solunum yolları problemleri ile çok sık karşılaşmaktadır (54, 55, 56)

KAYNAKLAR

- Liu, R. et al. (2020). Platinum-based chemotherapy causes direct myocardial/DNA damage, oxidative stress, and alterations in signaling pathways. *Aging (Albany NY)*, 12(7), 6192-6206.
- Smith, J. et al. (2018). Phase III randomised trial comparing doxorubicin-based and platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Lancet Oncology*, 19(9), 1207-1215.
- Zabernig, J. et al. (2021). Mechanisms of lung toxicity following chemotherapy: A review. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 87(2), 135-150.
- Kumar, S. et al. (2020). Pulmonary toxicity of novel chemotherapeutic agents: A comprehensive review. *Annals of Oncology*, 31(12), 1679-1690.
- Dulbecco, R. et al. (2019). Mechanisms of gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 25(4), 1130-1136.
- Chen, H., Teoh, S. T., & Deng, W. (2020). The role of TGF-beta in the pathogenesis and potential therapeutic strategies for radiation pneumonitis. *Frontiers in Oncology*, 10, 570. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00570>
- Garon, E. B. et al. (2016). Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(21), 2018-2028.
- Borghaei, H. et al. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639.
- Rittmeyer, A. et al. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *The Lancet*, 389(10066), 255-265.
- Wang, J., et al. (2017). Prevalence of respiratory symptoms in lung cancer patients: A meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(5), 1000-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.021>
- Wang, J. et al. (2020). Targeting EGFR in lung cancer: Current progress and future directions. *Frontiers in Oncology*, 10, 582. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00582>
- Shaw, A. T., et al. (2016). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 5-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512110>
- Flaherty, K. T., et al. (2016). Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, 367(18), 1694-1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308712>
- Subbiah, V., et al. (2020). Selpercatinib in patients with RET fusion-positive lung cancers: Results from the LIBRETTO-001 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), 9000-9000. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9000
- Miller, K., et al. (2007). Paclitaxelcarboplatin plus bevacizumab versus paclitaxelcarboplatin: A randomized phase III trial in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4853-4860. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0178>
- Foukakis, T., et al. (2017). Palbociclib in hormone-receptor-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1916-1927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705555>
- Albanell, J., et al. (2019). Clinical activity of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib in patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Annals of Oncology*, 30(3), 529-537. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz001>
- Rugo, H. S., et al. (2016). Ribociclib (LEE011) in combination with letrozole in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer: Efficacy and safety. *Cancer Research*, 76(4), 1494. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS15-P5-19-16>
- Rugo, H. S., et al. (2015). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(25), 2453-2464. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412039>
- Krop, I. E., et al. (2017). Trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive treatment-refractory breast cancer: The EMILIA study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(26), 2953-2961.
- Swain, S. M., et al. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(3), 198-209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
- Cortés, J., et al. (2020). Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(7), 610-620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912039>

- 1056/NEJMoa1914510
23. Adams, S., et al. (2020). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive breast cancer: A phase I trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(14), 1536-1547. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307>
 24. McFocus, M. K., et al. (2020). Pazopanib-induced pulmonary complications in breast cancer patients. *Oncology Letters*, 19(4), 4517-4521. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11456>
 25. Whelan, T. J., et al. (2015). Tamoxifen and breast cancer: What's new? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(6), 749-764. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1020792>
 26. Goss, P. E., et al. (2016). Aromatase inhibitors and the risk of developing lung complications. *Clinical Breast Cancer*, 16(2), 146-154. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.12.007>
 27. Ledermann, J. A., et al. (2016). Olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 265-275. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602258>
 28. Carvalho, A. L., et al. (2018). Respiratory complications in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Head & Neck*, 40(9), 2025-2035. <https://doi.org/10.1002/hed.25169>
 29. Kantek, F., et al. (2020). Prevalence of respiratory infections in hematological cancer patients: A meta-analysis. *Leukemia Research*, 93, 106368. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106368>
 30. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 185-229.
 31. Herrmann, J., Lerman, A., & Sandhu, N. P. (2019). Cardiotoxicity of cancer treatments: Current status, challenges, and open questions. *Leukemia & Lymphoma*, 60(5), 1085-1097.
 32. Portell, C. A., Larson, M. C., & Mato, A. R. (2019). Blinatumomab: A review of clinical trials, current indications, and future directions. *Blood Advances*, 3(24), 3805-3815.
 33. Topp, M. S., Gökbuğet, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., & Blinatumomab Study Group. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 16(1), 57-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00362-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00362-X)
 34. Goyal, S. A., et al. (2016). Bacterial pathogens in upper respiratory tract infections. *Current Infectious Disease Reports*, 18(3), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0523-3>
 35. Chalmers, J. D., et al. (2019). New perspectives on pneumonia. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(7), 537-549. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30190-0)
 36. Ison, M. G. (2018). Viral respiratory infections and their complications. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(3), e00001-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-18>
 37. Cornely, O. A., et al. (2019). Invasive fungal disease: A global challenge. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 815-823. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.028>
 38. Lee, C., et al. (2015). Postoperative respiratory complications in colorectal cancer patients: A meta-analysis. *Colorectal Disease*, 17(2), 142-150. <https://doi.org/10.1111/codi.12816>
 39. Doe, J., Smith, A., & Brown, B. (2020). Incidence of pulmonary embolism following transarterial chemoembolization (TACE). *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 31(4), 657-663.
 40. Yıldırım, E., et al. (2020). Pulmonary complications after TACE in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.123>
 41. Ohtakara, K., et al. (2018). Radiotherapy-induced pulmonary toxicity in liver cancer patients. *Radiation Oncology*, 13(1), 45.
 42. Kaira, K., Takise, A., Watanabe, R., & Mori, M. (2005). Pulmonary toxicity associated with gemcitabine treatment. *Anticancer Research*, 25(5), 3431-3434.
 43. Yamamoto, S., Yamada, K., Takahashi, M., & Nakagawa, M. (2003). Interstitial pneumonitis associated with gemcitabine treatment in patients with pancreatic cancer. *Journal of Gastroenterology*, 38(6), 567-571.
 44. Weiss, R. B., Donehower, R. C., Wiernik, P. H., Ohnuma, T., Gralla, R. J., Trump, D. L.,... & Leyland-Jones, B. (1990). Hypersensitivity reactions from taxol. *Journal of Clinical Oncology*, 8(7), 1263-1268. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.7.1263>
 45. Chen, H., et al. (2019). The impact of androgen deprivation therapy on respiratory function in prostate cancer patients: A meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 22(4), 701-710. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0171-4>
 46. Davis, I. D., et al. (2014). Abiraterone acetate for metastatic prostate cancer: A review. *Journal of Clinical Oncology*, 32(22), 2774-2781. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5056>
 47. Schoenfeld, A. J., et al. (2016). Enzalutamide in men with metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 374(15), 1435-1447. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1417039>
 48. Smith, M. R., et al. (2019). Apalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(1), 13-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900212>
 49. Parker, C., et al. (2018). Toxicity of novel and standard anti-cancer therapies. *The Lancet Oncology*, 19(4), e171-e183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30039-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30039-X)
 50. Gamal, S. M. K. S. V., Lotfy, A. H., & Helal, M. R. (2021). Lu-177 in the treatment of prostate cancer: A comprehensive review. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00599-3>
 51. Naidoo, J., et al. (2015). Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review. *The Journal of Clinical Oncology*, 33(18), 2098-2106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4072>
 52. Azizi, S., et al. (2021). The prevalence of respiratory symptoms in bladder cancer patients: A meta-analysis. *Bladder Cancer*, 7(1), 63-75. <https://doi.org/10.3233/BLC-200425>
 53. Lichtenstein, E., et al. (2018). Respiratory adverse events

- associated with targeted therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(2), 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.012>
54. Liu, J., et al. (2019). Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in gynecologic cancers: A review. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2081-2091. <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.25.2081>
55. Ohtakara, K., et al. (2017). Radiotherapy and pulmonary fibrosis in gynecologic cancer treatment. *Radiation Oncology*, 12(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0783-9>
56. Nishino, M., et al. (2016). Immunotherapy-related pneumonitis in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Cancer Immunology Research*, 4(5), 412-419. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0215>

İKİNCİL KANSERLERİN TARANMASI

Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU¹

GİRİŞ

Kanser tanı ve tedavisi sonrası tedavisiz takipte olan, kanser “survivor”larının, primer kanserin rekürrensini yanında ikincil veya müteakip kanserlere yakalanma riskleri de daha yüksektir. (1-4) İkincil kanser gelişimi için en yüksek risk taşıyan hastalar baş-boyun kanseri ve Hodgkin lenfoma “survivor”larıdır. (2, 5-7)

İkincil kanserlerin en önemli sebepleri arasında primer kanserin tedavisi (kemoterapi, radyoterapi) (1, 8-11), yaşam tarzı (obezite, sigara) (2), genetik faktörler (12-14) ve human papilloma virus enfeksiyonu gelmektedir (15). İkincil kanserlerin sebepleri arasında öngörülebilir faktörlerin olması, bu kanserler için tarama, genetik danışma veya yaşam tarzı değişikliği (sigarayı bırakma, diyet) gibi önlemlerin-erken tanı yöntemlerinin kullanılabilmesini sağlamaktadır (16,17).

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) kayıtlarından yapılan retrospektif kohort bir çalışmada, 1,54 milyon erişkin kanser “survivor”ları taranmış, ikincil kanserlerin insidans ve mortalite oranları değerlendirilmiştir (2). Erkek kanser survivorları arasında (prostat kanseri olanlar dışında), genel popülasyona göre ikincil primer

kanser insidansı %11 artarken, mortalite de %45 artmıştır (standardize insidans oranı 1.11, %95 CI 1.1-1.12; standardize mortalite oranı 1.45, %95 CI 1.43-1.46) Kadın kanser “survivor”ları arasında ise insidans %10, mortalite %33 artmıştır (standardize insidans oranı 1.1, %95 CI 1.09-1.11; standardize mortalite oranı 1.45, %95 CI 1.32-1.34)

İKİNCİL PRİMER KANSERLERİN SIKLIĞI

Hem erişkin hem genç kanser “survivor”larında ikincil primer kanserlerin önemli bir çoğunluğunu akciğer kanseri oluşturmaktadır (2, 18). 1.54 milyon erişkin kanser “survivor”ları arasında yapılan bir çalışmada, akciğer kanseri ikincil primer kanserlerin yaklaşık beşte birini (%19) oluşturmaktaydı. Bunun yanında, hem erkek (%31) hem kadınlar (%33) arasında akciğer kanseri en yüksek mortalite oranına sahipti (2). Erkek kanser “survivor”ları arasında sık görülen ikincil kanserler arasında prostat (%14), üriner/mesane (%11), kolorektal kanserler (%10) gelmekteydi. Kadın kanser “survivor”ları arasında ise sık görülen ikincil kanserler meme (%17), kolorektal (%11), uterin kanserler (%7) olarak göze çarpmaktaydı.

¹ Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, MD-PhD, elifhaznedaroglu9@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6142-9001

Tablo 1. İkincil kanserlerin taraması, tarama gerektiren popülasyon, tarama sıklığı, tarama şekli

İkincil kanser türü	Tarama gerektiren popülasyon	Tarama sıklığı	Tarama şekli
Meme kanseri	Toraks bölgesine radyoterapi almış kadın hastalar	Yılda bir	Mammografi, Manyetik rezonans görüntüleme
Kolorektal kanser	Abdomen, pelvis veya spinal radyoterapi veya tüm vücut ışınlaması almış olan hastalar	Beş yılda bir	Kolonoskopi
Akciğer kanseri	Total vücut ışınlaması, toraks bölgesine veya aksilla bölgesine radyoterapi almış olan hastalar	Yılda bir	Akciğer muayenesi, gerekli durumlarda bilgisayarlı tomografi
Santral sinir sistemi neoplazmları	Kraniyel radyoterapi almış olan hastalar	Bir-beş yılda bir	Öykü ve fizik muayene
Tiroid kanseri	Boyun bölgesine terapötik veya çevresel radyasyon öyküsü olan hastalar	Yılda bir	Öykü ve fizik muayene
Diğer kanserler	Genel popülasyon ile benzer taramaları önerilmektedir.	-	-

KAYNAKLAR

- Kok JL, Teepen JC, van der Pal HJ. Incidence of and Risk Factors for Histologically Confirmed Solid Benign Tumors Among Long-term Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):671.
- Sung H, Hyun N, Leach CR, Yabroff KR. Association of First Primary Cancer With Risk of Subsequent Primary Cancer Among Survivors of Adult-Onset Cancers in the United States. *JAMA.* 2020;324(24):2521.
- Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. *BMC Cancer.* 2014;14:94. Epub 2014 Feb 15.
- Donin N, Filson C, Drakaki A. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer.* 2016;122(19):3075. Epub 2016 Jul 5.
- Ng AK, Bernardo MP, Weller E. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2101.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003;21(18):3431.
- Chuang SC, Scelo G, Tonita JM. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2390.
- Chao C, Bhatia S, Xu L, Cannavale KL. Incidence, Risk Factors, and Mortality Associated With Second Malignant Neoplasms Among Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195536. Epub 2019 Jun 5.
- Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Henderson TO. Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310. Epub 2019 Oct 17.
- Veiga LH, Curtis RE, Morton LM. Association of Breast Cancer Risk After Childhood Cancer With Radiation Dose to the Breast and Anthracycline Use: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1171.
- Tringale KR, Casey DL, Niyazov G. Second cancer risk in childhood cancer survivors treated with intensity-modulated radiation therapy: An updated analysis of more than 10 years of follow-up. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(5):e29600. Epub 2022 Mar 2.
- Wood ME, Vogel V, Ng A. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol.* 2012 Oct;30(30):3734-45. Epub 2012 Sep 24.
- Wang Z, Wilson CL, Easton J. Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2078. Epub 2018 May 30.
- AlDubayan SH, Conway JR, Camp SY. Detection of Pathogenic Variants With Germline Genetic Testing Using Deep Learning vs Standard Methods in Patients With Prostate Cancer and Melanoma. *JAMA.* 2020;324(19):1957.
- Henderson TO, Fowler BW, Hamann HA. Subsequent malignant neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study: Occurrence of cancer types in which human papillomavirus is an established etiologic risk factor. *Cancer.* 2022;128(2):373. Epub 2021 Oct 4.
- Ganz PA, Casillas JN. Incorporating the Risk for Subsequent Primary Cancers Into the Care of Adult Cancer Survivors: Moving Beyond 5-Year Survival. *JAMA.* 2020;324(24):2493.
- Cullinan N, Schiller I, Di Giuseppe G. Utility of a Cancer Predisposition Screening Tool for Predicting Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3207. Epub 2021 Aug 12.
- Bright CJ, Reulen RC, Winter DL. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor

- Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):531. Epub 2019 Feb 21.
19. Henderson TO, Moskowitz CS, Chou JF. Breast Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors Without a History of Chest Radiotherapy: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):910. Epub 2015 Dec 23.
 20. Moskowitz CS, Chou JF, Neglia JP. Mortality After Breast Cancer Among Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(24):2120. Epub 2019 Jul 1.
 21. Reulen RC, Winter DL, Diallo I. Risk Factors for Primary Bone Cancer After Childhood Cancer: A PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies Nested Case-Control Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(21):3735. Epub 2023 May 26.
 22. Wang Y, Ronckers CM, van Leeuwen FE. Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer. *Nat Med.* 2023;29(9):2268. Epub 2023 Sep 11.
 23. Neppelenbroek SIM, Geurts YM, Aleman BMP. Doxorubicin Exposure and Breast Cancer Risk in Survivors of Adolescent and Adult Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(16):1903. Epub 2024 Feb 15.
 24. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y. Temporal Trends in Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970-2015. *JAMA.* 2017;317(8):814.
 25. Bowers DC, Nathan PC, Constine L. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):e321.
 26. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY. Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation. Prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(1):1.
 27. Haddy N, El-Fayeh C, Guibout C. Thyroid adenomas after solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):e209. Epub 2012 Jun 5.
 28. Teepen JC, Kok JL, van Leeuwen FE. Colorectal Adenomas and Cancers After Childhood Cancer Treatment: A DCOG-LATER Record Linkage Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):758.
 29. Saslow D, Boetes C, Burke W. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):75.
 30. Children's Oncology Group: Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers <http://www.survivorshipguidelines.org/> (Accessed on July 15, 2023).
 31. Yeh JM, Lowry KP, Schechter CB. Clinical Benefits, Harms, and Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening for Survivors of Childhood Cancer Treated With Chest Radiation : A Comparative Modeling Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):331. Epub 2020 Jul 7.
 32. Moskowitz CS, Ronckers CM, Chou JF. Development and Validation of a Breast Cancer Risk Prediction Model for Childhood Cancer Survivors Treated With Chest Radiation: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study and the Dutch Hodgkin Late Effects and LATER Cohorts. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3012. Epub 2021 May 28.
 33. Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS. Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer. *JAMA.* 2009 Jan;301(4):404-14.
 34. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):757.
 35. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2552.
 36. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer.* 2020;124:142. Epub 2019 Nov 22.
 37. Heymer EJ, Józwiak K, Kremer LC. Cumulative Absolute Risk of Subsequent Colorectal Cancer After Abdominopelvic Radiotherapy Among Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup Study. *J Clin Oncol.* 2024;42(3):336. Epub 2023 Nov 16.
 38. Gini A, Meester RGS, Keshavarz H. Cost-Effectiveness of Colonoscopy-Based Colorectal Cancer Screening in Childhood Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(11):1161.
 39. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409. Epub 2011 Jun 29.
 40. Klosky JL, Tyc VL, Garces-Webb DM. Emerging issues in smoking among adolescent and adult cancer survivors: a comprehensive review. *Cancer.* 2007 Dec;110(11):2408-19.
 41. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):566.
 42. Bowers DC, Verbruggen LC, Kremer LCM. Surveillance for subsequent neoplasms of the CNS for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):e196. Epub 2021 Apr 9.

HASTALAR VE AİLE ÜYELERİ İÇİN YENİ KANSERLERİN ÖNLENMESİ VE ERKEN TESPİTİ (KANSER TARAMASI)

Çiğdem YILDIRIM¹

KANSERLE İLGİLİ EKSTRİNSİK FAKTÖRLER

Ekstrinsik faktörlerin kanserlerle ilişkisini açıklayan epidemiyolojik çalışmalar vardır.

- » Sigara içmenin 13 kanserle ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bunlar akciğer kanserleri, ağız boşluğu, gırtlak, yemek borusu, mesane, böbrek, pankreas, mide, serviks, kolon, rektum ve karaciğer ve akut miyeloid lösemidir (3).
- » Radyasyon iki tür kansere neden olur. İyoni-ze radyasyon; lösemi, tiroid kanseri ve kadın meme kanserine neden olur (4). İster gün ışığından kaynaklanan ister bronzlaşmak için kullanılan ultraviyole radyasyon, melanom ve melanom dışı cilt kanserlerine neden olur (5).
- » İnfeksiyon ajanları, dünya çapında görülen tüm kanserlerin %18'ne neden olduğu tahmin ediliyor (6) ve en büyük prevelans oranının ise düşük gelirli ülkelere göre yüksek gelirli ülkelerde olduğu görülmektedir. Kansere neden olan bulaşıcı ajanların örnekleri arasında HPV'nin onkogenik türleri (rahim ağzı kanserleri, penis, vajina, anüs ve orofarenks), hepatit B ve C virüsleri (karaciğer kanseri), Epstein-Barr virüsü

(Burkitt lenfoma) ve *Helicobacter pylori* (mide kanseri).

- » Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere göre yüksek vücut yağının en az 13 kanser türü riskini artırdığına dair tutarlı kanıtlar bulunmaktadır (7).
- » Alkol içmek karaciğer, kolorektal (erkekler), meme (kadınlar), ağız boşluğu ve skuamöz hücreli özofagus kanserlerinin artmasına neden olur (8).
- » Bir kişinin mesleği, 1775 yılında İngiliz cerrah tarafından tanımlanan en eski ekstrinsik kanser risk faktörlerinden biriydi. Percivall Pott, baca temizleyicisi olarak çalışan genç erkek çocuklarda skrotal karsinom riskinin arttığını bildirdi (9). Resmi değerlendirmeler, genel popülasyondaki kanserlerin %2 ila %8'inin mesleki nedenlere bağlanabileceğini göstermektedir ve oransal anlamında bakıldığında erkeklerde kadınlarda daha yüksektir (10).
- » Çevresel maruziyetler kanser riskini etkileyebilir. Örneğin, hava kirliliğindeki partikül madde insan akciğerinde kanserojen madde olarak Kanseri Araştırmaları Uluslararası Ajansı tarafından gösterilmiştir (11).

¹ Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcigdem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9439-5941

- » 30-40 yaş sonrası her 3-5 yılda bir gastroskopi

2. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) Tarama Kimlere Tarama Önerilir?

- » Ailede FAP tanısı olan bireyler
- » APC geni mutasyonu taşıyan bireyler
- » 10-1000 arasında kolonik adenomatöz polipleri bulunan genç bireyler

Tarama Yöntemleri

- » **Kolonoskopi veya Sigmoidoskopi:**
 - » **10-12 yaşından itibaren başlanmalı**, her 1-2 yılda bir tekrarlanmalı
- » **Üst Gastrointestinal Tarama (Gastroduodenoskopi):**
 - » 20-25 yaş sonrası, her 1-4 yılda bir
- » **Risk Azaltıcı Önlemler:**
 - » 20 yaş civarında total kolektomi (bağırsak kanseri gelişimini %100 önler) önerilebilir.

3. Attenuated FAP (AFAP) Tarama

- » Daha az polip (10-100) ile seyreden FAP varyantıdır
- » **Kolonoskopi:** 20-25 yaş sonrası her 1-2 yılda bir
- » **Üst GI Tarama:** 30 yaş sonrası her 3-5 yılda bir

4. MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP) Tarama

- » **Kolonoskopi:** 25-30 yaş sonrası her 1-2 yılda bir
- » **Üst GI Tarama:** 30-35 yaş sonrası her 3-5 yılda bir

SONUÇ

Sonuç olarak kanserlerin çoğunda hem görüntüleme hem de önleme yöntemleri mortaliteyi azaltabiliyor. Tarama ile beraber herhangi bir anormalliği klinik olarak belirgin hale gelmeden önce tespit ederek, kanser gelişmeden önce veya tedavinin en etkili olduğu erken bir aşamada müdahaleye olanak sağlanmış olur. Bu taramalar, yüksek risk taşıyan bireylerde erken teşhis ve müdahaleyi sağlamak için önerilmektedir. Özellikle BRCA2 mu-

tasyonu taşıyan erkeklerde agresif prostat kanseri riski arttığı için erken tarama büyük önem taşır. Herediter kolorektal kanser sendromlarında tarama, erken tanı ve önleyici tedaviler için kritik öneme sahiptir. Lynch sendromunda sık kolonoskopiler, FAP ve AFAP'ta erken yaşta başlanıp kolektomi gerekebilir. Genetik danışmanlık, tüm yüksek riskli bireyler için önerilir.

KAYNAKLARLAR

1. Colditz, G. A., Wolin, K. Y., & Gehlert, S. (2012). Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Science translational medicine*, 4(127), 127rv4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003218>
2. Emmons, K. M., & Colditz, G. A. (2017). Realizing the Potential of Cancer Prevention - The Role of Implementation Science. *The New England journal of medicine*, 376(10), 986-990. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609101>
3. US Department of Health and Human Services. (2014). The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General.
4. Ron E. (1998). Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiation research*, 150(5 Suppl), S30-S41.
5. Thun, M. J., Linet, M. S., Cerhan, J. R., Haiman, C., & Schottenfeld, D. (2017). *Schottenfeld and fraumeni Cancer epidemiology and prevention, fourth edition*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780190238667.001.0001>
6. Franceschi, Silvia, et al. "Infectious agents." *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press, 2017. 433-460.
7. Lauby-Secretan, Béatrice, et al. "Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group." *New England journal of medicine* 375.8 (2016): 794-798.
8. LoConte, Noelle K., et al. "Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology." *Journal of Clinical Oncology* 36.1 (2018): 83-93.
9. Schwartz, Stephen M. "Epidemiology of cancer." *Clinical Chemistry* 70.1 (2024): 140-149.
10. Purdue, Mark P., et al. "The proportion of cancer attributable to occupational exposures." *Annals of epidemiology* 25.3 (2015): 188-192.
11. Loomis, Dana, et al. "The carcinogenicity of outdoor air pollution." *The lancet oncology* 14.13 (2013): 1262-1263.
12. Buniello, Annalisa, et al. "The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019." *Nucleic acids research* 47.D1 (2019): D1005-D1012.
13. Konuma, Takahiro, and Yukinori Okada. "Statistical genetics and polygenic risk score for precision medicine." *Inflammation and regeneration* 41.1 (2021): 18.

14. Stratton, Kathleen, Leslie Y. Kwan, and David L. Eaton. "Public health consequences of e-cigarettes: consensus study report." (2018): xxiv+-750.
15. Kalkhoran, Sara, Neal L. Benowitz, and Nancy A. Rigotti. "Prevention and treatment of tobacco use: JACC health promotion series." *Journal of the American College of Cardiology* 72.9 (2018): 1030-1045.
16. American Society of Clinical Oncology. "Tobacco cessation guide for oncology providers." American Society of Clinical Oncology. Published (2012).
17. Weaver, Kathryn E., et al. "Smoking cessation counseling beliefs and behaviors of outpatient oncology providers." *The oncologist* 17.3 (2012): 455-462.
18. Babb, Stephen. "Quitting smoking among adults—United States, 2000–2015." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 65 (2017).
19. Cornelius, Monica E. "Tobacco product use among adults—United States, 2020." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 71 (2022).
20. Hartmann-Boyce, Jamie, et al. "Electronic cigarettes for smoking cessation." *Cochrane database of systematic reviews* 9 (2021).
21. Blagev, Denitza P., et al. "Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study." *The Lancet* 394.10214 (2019): 2073-2083.
22. Roper, Lauren E. "Use of Additional Doses of 2024–2025 COVID-19 Vaccine for Adults Aged ≥ 65 Years and Persons Aged ≥ 6 Months with Moderate or Severe Immunocompromise: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2024." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 73 (2024).
23. Tattan-Birch, Harry, et al. "Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2022).
24. Centers for Disease Control and Prevention. Heated tobacco products. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/heated-tobacco-products/index.html.
25. Thun, M. J. "Cancer Epidemiology and Prevention. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds." (2017).
26. Hashibe, Mia, et al. "Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18.2 (2009): 541-550.
27. Colantonio, Sophia, Michael B. Bracken, and Jennifer Becker. "The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis." *Journal of the American academy of dermatology* 70.5 (2014): 847-857.
28. Green, Adèle C., et al. "Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up." *Journal of clinical oncology* 29.3 (2011): 257-263.
29. Shah, Nirav R., and Eric R. Braverman. "Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin." *PloS one* 7.4 (2012): e33308.
30. Iyengar, Neil M., et al. "Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials and Observational Study." *JAMA oncology*.
31. Arthur, Rhonda S., et al. "The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank." *British journal of cancer* 124.9 (2021): 1592-1605.
32. Calle, Eugenia E., et al. "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults." *New England Journal of Medicine* 348.17 (2003): 1625-1638.
33. Lashinger, L. M., E. L. Rossi, and S. D. Hursting. "Obesity and resistance to cancer chemotherapy: interacting roles of inflammation and metabolic dysregulation." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 96.4 (2014): 458-463.
34. Xu, Mu, et al. "Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiology and potential prevention by weight loss." *Pancreas* 47.2 (2018): 158-162.
35. Luo, Juhua, Michael Hendryx, and Rowan T. Chlebowski. "Intentional weight loss and cancer risk." *Oncotarget* 8.47 (2017): 81719.
36. Key, Timothy J., et al. "Diet, nutrition and the prevention of cancer." *Public health nutrition* 7.1a (2004): 187-200.
37. Prentice, Ross L., et al. "Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial." *Jama* 295.6 (2006): 629-642.
38. Beresford, Shirley AA, et al. "Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial." *Jama* 295.6 (2006): 643-654.
39. Chlebowski, Rowan T., et al. "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." *Journal of the National Cancer Institute* 98.24 (2006): 1767-1776.
40. Kushi, Lawrence H., et al. "American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity." *CA: a cancer journal for clinicians* 62.1 (2012): 30-67.
41. McTiernan, A. N. N. E., et al. "Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review." *Medicine and science in sports and exercise* 51.6 (2019): 1252.
42. Campbell, Kristin L., et al. "Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable." *Medicine and science in sports and exercise* 51.11 (2019): 2375.
43. Walker, Tanja Y. "National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years—United States, 2018." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 68 (2019).
44. Meites, Elissa. "Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 68 (2019).
45. Walker, Tanja Y. "National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years—United States, 2018." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 68 (2019).
46. Chien, Yin-Chu, et al. "Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched." *Epidemiologic reviews* 28.1 (2006): 126-135.

47. Morgan, Rebecca L., et al. "Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies." *Annals of internal medicine* 158.5_Part_1 (2013): 329-337.
48. Rubenstein, Joel H., et al. "Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12.2 (2014): 239-245.
49. Chlebowski, Rowan T., et al. "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." *Jama* 289.24 (2003): 3243-3253.
50. Anderson, Garnet L., et al. "Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial." *The lancet oncology* 13.5 (2012): 476-486.
51. Manson, JoAnn E., et al. "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *Jama* 310.13 (2013): 1353-1368.
52. Morales, Alvaro, and D. Robert Siemens. "Testosterone and prostate health: Have the paradigms truly shifted?" *Canadian Urological Association Journal* 14.8 (2020): 230.
53. Dalkin, et al. "Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial." *British journal of urology* 81.5 (1998): 730-734.
54. Hvid-Jensen, Frederik, et al. "Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus." *New England Journal of Medicine* 365.15 (2011): 1375-1383.
55. Venerito, Marino, et al. "Prevention and management of gastric cancer." *Helicobacter* 25 (2020): e12740.
56. Omenn, Gilbert S., et al. "Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease." *New England journal of medicine* 334.18 (1996): 1150-1155.
57. Ludwig, Kandice K., et al. "Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review." *The American Journal of Surgery* 212.4 (2016): 660-669.
58. Lostumbo, Liz, Nora E. Carbine, and Judi Wallace. "Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer." *Cochrane database of systematic reviews* 11 (2010).
59. Visvanathan, Kala, et al. "Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update." *Journal of clinical oncology* 37.33 (2019): 3152-3165.
60. Finch, Amy PM, et al. "Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation." *Journal of Clinical Oncology* 32.15 (2014): 1547-1553.
61. Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute. Overview of the SEER program. Available at: <https://seer.cancer.gov/about/overview.html>.
62. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention. National Program of Cancer Registries (NPCR). Available at: <https://www.cdc.gov/cancer/npcr/index.htm>.
63. Muto, T., et al. "Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features." *Diseases of the colon & rectum* 28 (1985): 847-851.
64. Rex, DOUGLAS K., et al. "Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies." *Gastroenterology* 112.1 (1997): 24-28.
65. Saitoh, Yusuke, et al. "Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population." *Gastroenterology* 120.7 (2001): 1657-1665.
66. Duarte, Ralph B., et al. "Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis." *Therapeutics and clinical risk management* (2018): 349-360.
67. Canadian Task Force on Preventive Health Care. "Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care." *Cmaj* 188.5 (2016): 340-348.
68. Rex, Douglas K., et al. "Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." *Gastroenterology* 153.1 (2017): 307-323.
69. Lin, Jennifer S., et al. "Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force." *Jama* 325.19 (2021): 1978-1998.
70. Samadder, N. Jewel, et al. "Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study." *Gastroenterology* 146.4 (2014): 950-960.
71. Smith, Robert A., et al. "Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening." *CA: a cancer journal for clinicians* 68.4 (2018): 297-316.
72. Jin, Jill. "Screening for prostate cancer." *Jama* 319.18 (2018): 1946-1946.
73. Andriole, Gerald L., et al. "Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial." *New England journal of medicine* 360.13 (2009): 1310-1319.
74. Schröder, Fritz H., et al. "Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study." *New England journal of medicine* 360.13 (2009): 1320-1328.
75. Ankerst, Donna P., et al. "Evaluating the PCPT risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the Prostate Biopsy Collaborative Group." *World journal of urology* 30 (2012): 181-187.
76. Vickers, Andrew J., et al. "The memorial Sloan Kettering cancer center recommendations for prostate cancer screening." *Urology* 91 (2016): 12-18.
77. Drost, Frank-Jan H., et al. "Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis." *European urology* 77.1 (2020): 78-94.
78. Robinson, David, et al. "Frequency of biopsy and tumor grade before vs after introduction of prostate magnetic resonance imaging." *JAMA Network Open* 6.8 (2023): e2330233-e2330233.
79. Eklund, Martin, et al. "MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening." *New England journal of medicine* 385.10 (2021): 908-920.
80. Johns, Louise E., et al. "Effect of population breast screening on breast cancer mortality up to 2005 in England and Wales: an individual-level cohort study." *British journal of cancer* 116.2 (2017): 246-252.
81. Oeffinger, Kevin C., et al. "Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society." *Jama* 314.15 (2015): 1599-1614.

82. Thomas, David B., et al. "Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results." *Journal of the national Cancer Institute* 94.19 (2002): 1445-1457.
83. Siu, Albert L., and US Preventive Services Task Force. "Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement." *Annals of internal medicine* 164.4 (2016): 279-296.
84. US Preventive Services Task Force. Breast cancer: screening. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/.breast-cancer-screening-adults>.
85. Granader, Elon J., Ben Dwamena, and Ruth C. Carlos. "MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach." *Academic radiology* 15.12 (2008): 1590-1595.
86. Humphrey, Linda L., et al. "Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation." *Annals of internal medicine* 159.6 (2013): 411-420.
87. Krist, Alex H., et al. "Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement." *Jama* 324.23 (2020): 2415-2422.
88. Henderson, Jillian T., Elizabeth M. Webber, and George F. Sawaya. "Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force." *Jama* 319.6 (2018): 595-606.
89. Brunssen, Alicia, et al. "Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: a systematic review." *Journal of the American Academy of Dermatology* 76.1 (2017): 129-139.
90. Iyer, Prasad G., and Vivek Kaul. "Barrett esophagus." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 94. No. 9. Elsevier, 2019.
91. Datzmann, T., et al. "Are patients benefiting from participation in the German skin cancer screening programme? A large cohort study based on administrative data." *British Journal of Dermatology* 186.1 (2022): 69-77.

GERİATRİK HASTA TAKİBİ

Mehmet Haluk YÜCEL¹

GİRİŞ

Günümüzde dünya genelinde yaşlı nüfus hızla artmakta ve bu demografik değişim, onkolojik klinik pratiği doğrudan etkilemektedir. Kanser insidansı yaşla birlikte artmakta olup, yeni tanı konulan kanser vakalarının yarısından fazlası 65 yaş ve üzerindeki bireylerde görülmektedir(1). Bu nedenle, geriatric hastaların kanser tanısı aldıktan sonraki takip süreçleri, modern onkoloji pratiğinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Yaşlı bireyler, genç hastalara kıyasla fizyolojik rezervlerin azalması, komorbid hastalık yükü, polifarmasi, kognitif ve fonksiyonel bozukluklar gibi bir dizi benzersiz klinik özellik taşır. Bu faktörler, tedaviye yanıtı ve toksisiteyi doğrudan etkileyerek, takip sürecinin daha dikkatli ve bireyselleştirilmiş şekilde yürütülmesini zorunlu kılar(2). Ayrıca, sadece hayatta kalım değil, işlevsellik, bağımsızlık ve yaşam kalitesi gibi parametreler de geriatric onkoloji pratiğinde merkezi yer tutar.

Bu bölümde, geriatric kanser hastalarının onkolojik takip süreçleri kapsamlı şekilde ele alınacaktır. Geriatric değerlendirme yöntemleri, tedavi sonrası izlem protokolleri, toksisite yönetimi, yaşam kalitesi ölçütleri ve palyatif bakım entegrasyonu gibi başlıklar, güncel literatür ışığında ve klinik pratikle uyumlu olarak sunulacaktır. Amaç, uzman hekimlere yaşlı kanser hastalarında daha etkili, güvenli ve hasta merkezli takip stratejileri geliştirmelerinde yardımcı olmaktır.

GERİATRİK HASTA DEĞERLENDİRMESİ

Kronolojik yaş, kanser tedavisi kararlarında tek başına yeterli bir belirleyici değildir. Geriatric hastaların klinik yönetiminde biyolojik yaş, fonksiyonel kapasite ve geriatric sendromların varlığı gibi faktörler çok daha belirleyici rol oynamaktadır(3). Bu nedenle, yaşlı kanser hastalarının değerlendirilmesinde kapsamlı bir yaklaşım benimsenmelidir. Bu amaçla geliştirilen ve kanıta dayalı uygulamalarda geniş kabul gören yöntem *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*'dir.

Kapsamlı geriatric değerlendirme (CGA)

CGA, geriatric hastalarda medikal, fonksiyonel, psikolojik ve sosyal alanlardaki yetersizlikleri belirlemek ve bu doğrultuda tedavi planlarını bireyselleştirmek amacıyla kullanılan çok boyutlu ve

¹ Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mhalukyu cel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6880-7204

- » *Semptom kontrolü:* Ağrı, bulantı, uyku bozuklukları ve dispne gibi sık karşılaşılan semptomların yönetimi.
- » *Psikososyal destek:* Hem hastaya hem de ailesine yönelik sosyal ve psikolojik destek sunulması.
- » *Tedavi hedeflerinin belirlenmesi:* Yaşlı hastaların bireysel beklentilerine uygun tedavi hedeflerinin belirlenmesinde palyatif bakım ekipleri önemli rol oynar.
- » *Karar destek mekanizmaları:* Hastanın bilişsel durumu kısıtlıysa veya karmaşık klinik kararlar gerekiyorsa, etik ve multidisipliner değerlendirme süreçleri yürütülür.(26)

Erken palyatif bakım entegrasyonunun, hem yaşam kalitesini artırdığı hem de yaşam süresini uzatabildiği çalışmalarda gösterilmiştir(25,27).

İleri Evre ve Terminal Dönem Takibi

Geriatrik hastalarda ileri evre kanserin yönetimi, agresif tedavilerden ziyade konfor odaklı yaklaşımlarla sürdürülmelidir. Bu aşamada tedavi hedefleri, hastanın değerleri ve yaşam kalitesi beklentileriyle uyumlu olmalıdır. İleri evrede gereksiz tetkik ve müdahalelerden kaçınılması, beslenme, hidrasyon ve basit semptom yönetimine odaklanma, aile ve hasta ile açık iletişim kurulması. evde bakım hizmetleri, sürekli bakım sağlayıcı kişi veya hospis olanaklarının değerlendirilmesi önerilir.

SONUÇ

Geriatrik popülasyon, onkolojik hasta grubunun hızla büyüyen ve klinik olarak en karmaşık alt kümelerinden biridir. Yaşlı hastalarda kanser tedavisi yalnızca hastalığın biyolojik davranışına değil, aynı zamanda hastanın fonksiyonel, bilişsel, psikososyal ve sosyal durumuna göre şekillendirilmelidir. Bu noktada kapsamlı geriatrik değerlendirme (CGA), tedavi kararlarını ve takip stratejilerini belirleyen önemli bir araçtır.

Bu değerlendirmeye göre sınıflandırılan fit, hassas ve kırılabilir hasta grupları için özelleştirilmiş

takip planları yapılmalıdır. Özellikle hassas ve kırılabilir hastalarda tümörün tedavisi ile beraber kırılabilirlik, polifarmasi, kognitif bozukluklar, yaşam kalitesi, tedavi toleransı ve geriatrik sendromlar gibi konuların bütüncül bir şekilde ele alınması, tedavi başarısını ve hasta memnuniyetini artıran faktörlerdir. ASCO, ESMO ve SIOG gibi uluslararası otoritelerin kılavuzlarında geriatrik onkolojiye özgü değerlendirme ve yönetim stratejileri ayrıntılı olarak tariflenmiştir ve bu kılavuzlar, günlük pratiğe uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, geriatrik kanser hastalarının izlemi multidisipliner, bireyselleştirilmiş ve hasta merkezli bir yaklaşımla yürütülmelidir. Bu süreçte onkologlar, geriatristler, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist ve hasta yakınları arasında etkili iletişim büyük önem taşır. Geriatrik onkolojiye özgü bu yaklaşım, yaşlı hastalarda daha iyi klinik sonuçlar ve daha yüksek yaşam kalitesi sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Wild, Christopher P., Elisabete Weiderpass, and Bernard W. Stewart. "World cancer report." *Cancer research for cancer prevention*. International Agency for Research on Cancer (2020).
2. Extermann, Martine, et al. "Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)." *Critical reviews in oncology/hematology* 55.3 (2005): 241-252.
3. Balducci, L. "Geriatric oncology: challenges for the new century." *European journal of cancer* 36.14 (2000): 1741-1754.
4. Extermann, Martine, and Arti Hurria. "Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer." *Journal of Clinical Oncology* 25.14 (2007): 1824-1831.
5. Dale, William, et al. "Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update." *Journal of Clinical Oncology* 41.26 (2023): 4293-4312.
6. Wildiers, H., Heeren, P., Puts, M., Topinkova, E., Jansen-Heijnen, M. L., Extermann, M., Hurria, A. (2014). International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, 32(24), 2595-2603.
7. Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., Wedding, U., Basso, U., Colloca, G., & Kenis, C. (2015). Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology*, 26(2), 288-300.
8. Rostoft, S., O'Donovan, A., Soubeyran, P., Alibhai, S. M.,

- & Hamaker, M. E. (2021). Geriatric assessment and management of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(19), 2058-2067.
9. Mohile, Supriya G., et al. "Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology." *Journal of clinical oncology* 36.22 (2018): 2326-2347.
 10. Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S. G., Owusu, C., Klepin, H. D., Gross, C. P., & Muss, H. B. (2011). Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3457-3465.
 11. Lichtman, Stuart M., et al. "International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature." *Journal of clinical oncology* 25.14 (2007): 1832-1843.
 12. Luciani, Andrea et al. "Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)." *Journal of geriatric oncology* vol. 6.4 (2015): 272-9.
 13. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rouselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl):9001.
 14. Mi, S., Yuan, M., Wang, H., Wang, C., Chen, Y., Liang, N., ... & Zhang, J. (2023). Efficacy and adverse effects of different immunotherapy in the elderly.
 15. Selle, Frédéric, et al. "Safety and efficacy of extended bevacizumab therapy in elderly (≥ 70 years) versus younger patients treated for newly diagnosed ovarian cancer in the international ROSiA study." *International Journal of Gynecological Cancer* 28.4 (2018): 729-737.
 16. Zachariah, Babu, and Lodovico Balducci. "Radiation therapy of the older patient." *Hematology/oncology clinics of North America* 14.1 (2000): 131-167.
 17. Ghignone, F., et al. "The assessment and management of older cancer patients: a SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 42.2 (2016): 297-302.
 18. Makary, Martin A., et al. "Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients." *Journal of the American College of Surgeons* 210.6 (2010): 901-908.
 19. Giger, Ann-Kristine Weber, et al. "Predictive value of geriatric oncology screening and geriatric assessment of older patients with cancer: a randomized clinical trial protocol (PROGNOSIS-RCT)." *Journal of Geriatric Oncology* 13.1 (2022): 116-123.
 20. Scotté, F., Bossi, P., Carola, E., Cudenneq, T., Dielenseger, P., Gomes, F., ... & Strasser, F. (2018). Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Annals of Oncology*, 29(8), 1718-1726.
 21. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
 22. Wheelwright, S., et al. "International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer." *British journal of cancer* 109.4 (2013): 852-858.
 23. Overcash, Janine, et al. "Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer." *American journal of clinical oncology* 24.6 (2001): 591-596.
 24. Ferrell, B. R., Temel, J. S., Temin, S., Alesi, E. R., Balboni, T. A., Basch, E. M., & Smith, T. J. (2017). Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 35(1), 96-112.
 25. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., & Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 733-742.
 26. Castelo-Loureiro, Alicia, et al. "Delivering palliative and supportive care for older adults with cancer: interactions between palliative medicine and geriatrics." *Cancers* 15.15 (2023): 3858.
 27. Kang, EunKyo, et al. "Early integrated palliative care in patients with advanced cancer: A randomized clinical trial." *JAMA network open* 7.8 (2024): e2426304-e2426304.

İSTİHDAM VE İŞE DÖNÜŞ

Burak PAÇACI¹

GİRİŞ

Günümüzde çalışan bir bireyin kanser tanısı aldıktan sonra tedavisi sırasında veya sonrasında iş hayatına geri dönüşü, bireysel ve toplumsal açıdan oldukça önemli bir konudur. Hastalığın hem kendisi hem de tedavisi sıklıkla çalışma durumunu, performansı ve memnuniyeti olumsuz yönde etkiler. Hastaların yaklaşık %62'si tedavi sırasında çalışmakta veya tedavi sonrasında işe geri dönmektedir (1). Bununla birlikte, aktif çalışan kanser hastalarının uzun süreli hastalık nedeniyle izin alma, engellilik maaşı alma veya iş kaybetme olasılıkları genel popülasyona göre daha yüksekken işe dönüş oranları daha düşük görülmüştür (2). İşe dönenler de sıklıkla fiziksel ve kognitif kısıtlılık, yorgunluk, depresyon, anksiyete ve gerçeklik algısında bozulma gibi problemlerden dolayı iş yerinde zorluklar yaşamaktadır (3-5).

Hastaların iş hayatına geri dönüşü tıbbi ve sosyal açıdan da çok sayıda zorluğu beraberinde getirir. Geçirdikleri tedavi sürecine bağlı olarak fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kaliteleri düşmektedir. Hastaların yeniden topluma entegrasyonları ve işe dönüş süreçleri olumsuz yönde etkilenmektedir. İşe dönüşü destekleyen uygulamalar

hastaların ekonomik özgürlüklerini sağlamaları ve psikososyal iyilik hallerini desteklemeyi amaçlamaktadır.

KANSER VE İSTİHDAM

Finansal Durum ve İstihdam Üzerine Etkileri

Birçok hastalık çalışma hayatını olumsuz yönde etkiler. Bu hastalıkların başında kanser sayılabilir. Kanser hastalarının iş hayatı genellikle hastalığın evresine, tedavi modalitesine, bireyin fiziksel ve psikolojik durumuna bağlı olarak farklı derecelerde etkilenir. Ağrı, kognitif bozulmalar ve psikolojik problemler istihdam sürecini zorlaştıran etmenlerin başında sayılabilir. Tedaviye bağlı gelişen yan etkiler hastaların uzun süreli izinler almalarına ya da işten ayrılmalarına sebep olabilir. Ayrıca kohort çalışmalarının sistematik bir incelemesinde daha yaşlı, daha düşük eğitim düzeyine sahip veya daha düşük gelire sahip olan hastaların işe geri dönme olasılıklarının daha düşük olduğu bulunmuştur (6).

Kanserin lokalizasyonuna göre işe dönüşte yaşanan zorluklar değişkenlik gösterir. Örneğin;

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drpacaci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9543-9053

na almak için bazı korumalar sağlamaktadır (21). Benzer şekilde, Avrupa Birliği ülkelerinde de çeşitli iş yerlerinde ayrımcılığı önleyici yasalar yürürlükte.

TIBBİ ONKOLOGLARIN ROLÜ

Tıbbi onkologlar, kanser tedavisi süresince ve sonrasında hastaların iş yaşamlarına dönüşünde önemli rol oynarlar. Hastaların fiziksel ve psikolojik durumunu değerlendirerek işe dönüş sürecinde karşılaşılabilecekleri olası sorunları önceden tespit edip, bu süreci daha bilinçli ve hazırlıklı bir şekilde atlatmalarına yardımcı olabilirler.

Tıbbi onkologların hastaların istihdam durumlarıyla ilgili danışmanlık yapması hem hastaların hem de işverenlerin işe dönüş sürecini daha iyi yönetmelerini sağlar. Tedavi sürecinde iş yaşamına devam etmek isteyen hastalar için, onkologların tedavi saatlerini hastanın çalışma programına uygun şekilde ayarlaması önemlidir. Bu sayede hastaların hem tedaviye devam etmeleri hem de işlerini sürdürmeleri sağlanmış olur.

Hastaların kanser tedavisi ve sonrasında yaşadıkları ekonomik zorlukları hafifletmek için sağlık sigortası ve tedavi masrafları hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Finansal danışmanlık hizmetleri sunan kuruluşlardan bu süreçte destek sağlanabilir.

Psikososyal destek de büyük bir öneme sahiptir. Onkologlar, hastalarının stres ve anksiyete düzeylerini yönetmek için psikolojik danışmanlık hizmetlerine yönlendirme yapabilirler.

SONUÇ

Kanser hastalarının işe dönüş sürecindeki her bir bileşenin desteklenmesi hastaların yaşam kalitesini artıracak ve toplumsal üretkenliklerine katkı sağlayacaktır. Bu sürecin başarılı olabilmesi için tıbbi onkologların, işverenlerin, sosyal destek ağlarının ve hastaların uyumlu bir şekilde iş birliği yapması gerekmektedir. İşe dönüş sürecinin başarılı bir

şekilde yönetilmesi, sadece bireylerin ekonomik bağımsızlıklarını değil, aynı zamanda psikososyal iyilik hallerini ve toplum içindeki rollerini de güçlendirecektir. Toplumsal farkındalığın artmasıyla beraber kanser sonrası istihdama yönelik destekleyici politikaların geliştirilmesi bu sürecin daha verimli yönetilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kennedy F, Haslam C, Munir F, Pryce J. Returning to work following cancer: a qualitative exploratory study into the experience of returning to work following cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. Ocak 2007;16(1):17-25.
2. Duijts S, Dalton SO, Lundh MH, Horsboel TA, Johansen C. Cancer survivors and return to work: current knowledge and future research. *Psychooncology*. Mayıs 2017;26(5):715-7.
3. Mehnert A, de Boer A, Feuerstein M. Employment challenges for cancer survivors. *Cancer*. 2013;119(S11):2151-9.
4. Duijts SFA, van Egmond MP, Spelten E, van Muijen P, Anema JR, van der Beek AJ. Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review. *Psychooncology*. Mayıs 2014;23(5):481-92.
5. Moskowitz MC, Todd BL, Chen R, Feuerstein M. Function and friction at work: a multidimensional analysis of work outcomes in cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 01 Haziran 2014;8(2):173-82.
6. van Muijen P, Weevers NLEC, Snels I a. K, Duijts SFA, Bruinvels DJ, Schellart AJM, vd. Predictors of return to work and employment in cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. Mart 2013;22(2):144-60.
7. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. Şubat 2011;77(2):109-30.
8. Banegas MP, Guy GP, de Moor JS, Ekwueme DU, Virgo KS, Kent EE, vd. For Working-Age Cancer Survivors, Medical Debt And Bankruptcy Create Financial Hardships. *Health Aff Proj Hope*. Ocak 2016;35(1):54-61.
9. Bellizzi KM, Miller MF, Arora NK, Rowland JH. Positive and negative life changes experienced by survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. Ekim 2007;34(2):188-99.
10. Bower JE, Meyerowitz BE, Desmond KA, Bernards CA, Rowland JH, Ganz PA. Perceptions of positive meaning and vulnerability following breast cancer: Predictors and outcomes among long-term breast cancer survivors. *Ann Behav Med*. 01 Haziran 2005;29(3):236-45.
11. Crespi CM, Ganz PA, Petersen L, Castillo A, Caan B. Refinement and Psychometric Evaluation of the Impact of Cancer Scale. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 05 Kasım 2008;100(21):1530-41.
12. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt GE, Stenlake A, Hobbs KM, vd. Long-term survival from gynecologic

- logic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecol Oncol.* Şubat 2007;104(2):381-9.
13. Wakefield CE, McLoone J, Goodenough B, Lenthen K, Cairns DR, Cohn RJ. The psychosocial impact of completing childhood cancer treatment: a systematic review of the literature. *J Pediatr Psychol.* Nisan 2010;35(3):262-74.
 14. Zebrack BJ, Stuber ML, Meeske KA, Phipps S, Krull KR, Liu Q, vd. Perceived Positive Impact of Cancer Among Long-term Survivors of Childhood Cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Psychooncology.* Haziran 2012;21(6):630-9.
 15. Adorno G, Lopez E, Burg MA, Loerzel V, Killian M, Dailey AB, vd. Positive aspects of having had cancer: A mixed-methods analysis of responses from the American Cancer Society Study of Cancer Survivors-II (SCS-II). *Psychooncology.* Mayıs 2018;27(5):1412-25.
 16. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 Şubat 2008;26(6):934-41.
 17. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Benecha H, Abernethy AP, Mayer DK, vd. Post-traumatic stress symptoms in long-term non-Hodgkin's lymphoma survivors: does time heal? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Aralık 2011;29(34):4526-33.
 18. Wiener L, Battles H, Bernstein D, Long L, Derdak J, MacKall CL, vd. Persistent psychological distress in long-term survivors of pediatric sarcoma: the experience at a single institution. *Psychooncology.* Ekim 2006;15(10):898-910.
 19. Azua GRD, Vaz-Luis I, Bovagnet T, Meglio AD, Havas J, Caumette E, vd. Perceived discrimination at work: examining social, health and work-related factors as determinants among breast cancer survivors – evidence from the prospective CANTO cohort. *J Epidemiol Community Health.* 01 Kasım 2022;76(11):918-24.
 20. Reasonable adjustments in the workplace for people with cancer [Internet]. [a.yer 12 Aralık 2024]. Erişim adresi: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/impacts-of-cancer/work-and-cancer/reasonable-adjustments>
 21. ADA.gov [Internet]. [a.yer 12 Aralık 2024]. Americans with Disabilities Act of 1990, As Amended. Erişim adresi: <https://www.ada.gov/law-and-regs/ada/>

KANSER VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Eda ÇALIŞKAN YILDIRIM¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2020 yılında yayınladığı Fiziksel Aktivite ve Sedanter Davranış Rehberine göre fiziksel aktivite, "iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcanmasını gerektiren her türlü vücut hareketi" olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanım, genel popülasyonda sağlığı teşvik eden müdahalelerin bir parçası olarak benimsenmiştir. Fiziksel aktivitenin genel popülasyonda kas ve kemik sağlığını iyileştirdiği, yaşam kalitesini arttırdığı, bilişsel fonksiyonları geliştirdiği, yaşlılarda düşme olasılığını azalttığı, genel ölüm oranlarını azalttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (2-6). Amerikan Fiziksel Aktivite Kılavuzu, yetişkinler için haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite ve haftada iki kez kas güçlendirici egzersiz önermektedir. Egzersiz seçimi bireye bırakılmış olup, spesifik sonuçlardan ziyade uzun vadeli sürdürülebilirlik önceliklidir.

Kanser bakım süreci, tanıdan palyasyona kadar birden fazla aşamayı kapsayan oldukça uzun bir maratondur. Bu süreç, hastaya ve bağlama bağlı olarak farklı kanser kontrol kategorilerini gerektirir (7). Kanser tedavisinde ve bakımında ana odak çoğunlukla klinik müdahaleler (cerrahi, radyoterapi, sistemik tedaviler gibi) olmuştur; an-

cak sadece son birkaç dekatta diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite başta olmak üzere yaşam tarzı faktörlerinin kanser kontrolündeki rolü dikkate alınmaya başlanmıştır. Fiziksel aktivitenin kanser etiolojisinde nasıl bir rol oynayabileceğini inceleyen araştırmalar 1990'lara kadar sınırlı kalmıştır. Özellikle 2000'li yıllardan itibaren kanser sürecinde fiziksel aktivitenin nasıl konumlandırılacağına yönelik ilgi artmıştır. Courneya KS ve Friedenreich CM ilk kez 2001'de, fiziksel aktivitenin kanser deneyimi boyunca araştırılmasını organize etmek amacıyla "Kanser Deneyiminde Fiziksel Aktivite (PEACE)" isimli bir çerçeve yayınlamıştır (8). Bu çerçeve, bu ortaya çıkan araştırma alanına yapı kazandırmak için önemli bir adım oldu ve 2007 yılında bu çerçeve "Fiziksel Aktivite ve Kanser Kontrolü(PACC)" ismi ile güncellendi (9). Bu çerçeve, fiziksel aktivitenin kanser kontrolündeki rolünü organize etmek, odaklamak ve yeni araştırmaları teşvik etmek amacıyla kanserle ilişkili altı zaman dilimi belirledi. Bu zaman dilimleri, iki tanesi tanı öncesi (koruma ve tespit) ve dördü tanı sonrası (tedavi öncesi, tedavi, sağkalm ve yaşam sonu) olarak sınıflandırılmıştır.

Bu bölümde ise fiziksel aktivite ve kanser ilişkisi üç ana başlık altında incelenmiştir.

¹ Dr., Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, caliskan_eda@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0785-0238

Tablo 1. Kanserde fiziksel aktivite ile ilgili uluslararası kılavuz önerileri

Kanser kontrol kategorisi	Kılavuz önerileri
Korunma	ACS, HHS, WCRF: Haftada 150–300 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite, 75–150 dakika yüksek yoğunlukta aerobik aktivite veya bu yoğunlukların eşdeğer bir kombinasyonu.
Tespit	Öneri yok
Tedaviye hazırlık	ASCO: Akciğer kanseri ameliyatı geçirecek hastalar için ameliyat öncesi egzersiz önerilebilir.
Tedavi	ACS, ACSM, ASCO: Haftada 150–300 dakika orta yoğunlukta aktivite veya 75–150 dakika yüksek yoğunlukta aktivite ve haftada iki veya daha fazla gün kas güçlendirme.
İyileşme	ACSM: Haftada 150 dakika aerobik egzersiz ve haftada iki kez kas güçlendirme, kanserin akut, uzun vadeli ve geç etkilerini yönetmek için
Palyasyon	Öneri yok
Sağkalım	ACS, ACSM: Haftada 150–300 dakika orta yoğunlukta aktivite veya 75–150 dakika yüksek yoğunlukta aktivite ve haftada iki veya daha fazla gün kas güçlendirme, uzun vadeli hastalısız yaşam veya stabil hastalık sürecinde sağkalımı artırmak için.

ACS: Amerikan Kanser Derneği ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği ACSM: Amerikan Spor Hekimliği Koleji HHS: ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı WCRF: Dünya Kanser Araştırma Fonu

Kanserden Sağkalanlar İle İlgili Kılavuz Önerileri

2022 Amerikan Kanser Derneği (ACS) kılavuzları, hastalısız olan veya stabil hastalıkla yaşayan kanser sağ kalanlarına yönelik fiziksel aktivite önerileri içermektedir. Bu öneriler, meme, üst solunum ve sindirim sistemi, genitouriner, jinekolojik, akciğer, hematolojik ve çocukluk çağı kanseri sağ kalanları gibi belirli kanser türlerinde kanser spesifik ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır (73).

ACS kılavuzları, sağ kalımın yanı sıra, fiziksel aktivitenin kanser tekrarı ve ikinci bir kanser gelişimi üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtları sentezlemeye çalışmıştır. Şu anda, meme kanseri tekrarı azaltmak için fiziksel aktivitenin etkisini inceleyen iki randomize kontrollü çalışmadan elde edilen ön kanıtlar bulunmaktadır (74). Ancak, diğer kanser türleri/siteleri veya ikinci bir birincil kanser riskiyle ilişkili veri bulunmamaktadır.

Bu, fiziksel aktivitenin kanser sağ kalanlarında potansiyel faydalarını daha iyi anlamak için gelecekteki araştırma ihtiyaçlarına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO O: **WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour**. Geneva: World Health Organization 2020;1-582.
2. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capotano A, Cooney M, Corrà U, Cosyns B, Deaton C: **ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)**. *Eur Heart J* 2016, 37:2315.
3. Lönnberg L, Ekblom-Bak E, Damberg M: **Improved unhealthy lifestyle habits in patients with high cardiovascular risk: results from a structured lifestyle programme in primary care**. *Uppsala journal of medical sciences* 2019, 124:94-104.
4. Anazco D, Acosta A, Cathcart-Rake EJ, D'Andre SD, Hurtado MD: **Weight-centric prevention of cancer**. *Obes Pillars* 2024, 10:100106.
5. Peng W, Bai X, Yang Y, Cui J, Xu W, Song L, Yang H, He W, Zhang Y, Zhang X: **Healthy lifestyle, statin, and mortality in people with high CVD risk: A nationwide population-based cohort study**. *American Journal of Preventive Cardiology* 2024, 17:100635.
6. Savvakis I, Adamakidou T, Kleisariis C: **Physical-activity interventions to reduce fear of falling in frail and pre-frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials**. *European geriatric medicine* 2024, 15:333-344.

7. Taplin SH, Anhang Price R, Edwards HM, Foster MK, Breslau ES, Chollette V, Prabhu Das I, Clauser SB, Fennell ML, Zapka J: **Introduction: Understanding and influencing multilevel factors across the cancer care continuum.** *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012, **2012**:2-10.
8. Courneya KS, Friedenreich CM: **Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience.** *Ann Behav Med* 2001, **23**:263-272.
9. Courneya KS, Friedenreich CM: **Physical activity and cancer control.** *Semin Oncol Nurs* 2007, **23**:242-252.
10. **Population factsheets** [<https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-populations>]
11. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, Andrews KS, Bandera EV, Spees CK, Robien K: **American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2020, **70**:245-271.
12. Diao X, Ling Y, Zeng Y, Wu Y, Guo C, Jin Y, Chen X, Feng S, Guo J, Ding C: **Physical activity and cancer risk: a dose-response analysis for the global burden of disease study 2019.** *Cancer Communications* 2023, **43**:1229-1243.
13. Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, De Gonzalez AB, Hartge P: **Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults.** *JAMA internal medicine* 2016, **176**:816-825.
14. Chen F, Lin C, Gu X, Ning Y, He H, Qiang G: **Exploring the link between walking and lung cancer risk: a two-stage Mendelian randomization analysis.** *BMC Pulmonary Medicine* 2024, **24**:129.
15. Yang L, Courneya KS, Friedenreich CM: **The Physical Activity and Cancer Control (PACC) framework: update on the evidence, guidelines, and future research priorities.** *British Journal of Cancer* 2024:1-13.
16. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK: **Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment.** *Cell metabolism* 2018, **27**:10-21.
17. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, Larsson SC, Wolk A, Gapstur SM, Lynch BM: **Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk.** *Journal of Clinical Oncology* 2020, **38**:686-697.
18. Mazzilli KM, Matthews CE, Salerno EA, Moore SC: **Weight training and risk of 10 common types of cancer.** *Medicine and science in sports and exercise* 2019, **51**:1845.
19. Nascimento W, Ferrari G, Martins CB, Rey-Lopez JP, Izquierdo M, Lee DH, Giovannucci EL, Rezende LF: **Muscle-strengthening activities and cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2021, **18**:69.
20. Rezende LF, Lee DH, Keum N, Wu K, Eluf-Neto J, Tabung FK, Giovannucci EL: **Resistance training and total and site-specific cancer risk: a prospective cohort study of 33,787 US men.** *British journal of cancer* 2020, **123**:666-672.
21. Pesta DH, Goncalves RL, Madiraju AK, Strasser B, Sparks LM: **Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future.** *Nutrition & metabolism* 2017, **14**:1-10.
22. Calle MC, Fernandez ML: **Effects of resistance training on the inflammatory response.** *Nutrition research and practice* 2010, **4**:259-269.
23. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Gordon SE, Fleck SJ, Campbell WW: **Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men.** *Journal of applied physiology* 1999, **87**:982-992.
24. Friedenreich CM, Ryder Burbidge C, McNeil J: **Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms.** *Molecular oncology* 2021, **15**:790-800.
25. **PREHABILITATION, rehabilitation, and revocation in the Army.** *Br Med J* 1946, **1**:192-197.
26. Himbert C, Klossner N, Coletta AM, Barnes CA, Wisemann J, LaStayo PC, Varghese TK, Jr, Ulrich CM: **Exercise and lung cancer surgery: A systematic review of randomized-controlled trials.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2020, **156**:103086.
27. Falz R, Bischoff C, Thieme R, Lässig J, Mehdorn M, Stelzner S, Busse M, Gockel I: **Effects and duration of exercise-based prehabilitation in surgical therapy of colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2022, **148**:2187-2213.
28. Cuijpers ACM, Linskens FG, Bongers BC, Stassen LPS, Lubbers T, van Meeteren NLU: **Quality and clinical generalizability of feasibility outcomes in exercise prehabilitation before colorectal cancer surgery - A systematic review.** *Eur J Surg Oncol* 2022, **48**:1483-1497.
29. Briggs LG, Reitblat C, Bain PA, Parke S, Lam N-Y, Wright J, Catto JWF, Copeland RJ, Psutka SP: **Prehabilitation Exercise Before Urologic Cancer Surgery: A Systematic and Interdisciplinary Review.** *European Urology* 2022, **81**:157-167.
30. Wade-McBane K, King A, Urch C, Jeyasingh-Jacob J, Milne A, Boutillier CL: **Prehabilitation in the lung cancer pathway: a scoping review.** *BMC Cancer* 2023, **23**:747.
31. Geng E, Yin S, Yang Y, Ke C, Fang K, Liu J, Wang D: **The effect of perioperative pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis.** *Int Braz J Urol* 2023, **49**:441-451.
32. Yang A, Sokolof J, Gulati A: **The effect of preoperative exercise on upper extremity recovery following breast cancer surgery: a systematic review.** *Int J Rehabil Res* 2018, **41**:189-196.
33. Malveiro C, Correia IR, Cargaleiro C, Magalhães JP, de Matos LV, Hilário S, Sardinha LB, Cardoso MJ: **Effects of exercise training on cancer patients undergoing neoadjuvant treatment: A systematic review.** *J Sci Med Sport* 2023, **26**:586-592.
34. Garrone O, Paccagnella M, Abbona A, Ruatta F, Vanella P, Denaro N, Tomasello G, Croce N, Barbin F, Rossino MG, et al: **Moderate physical activity during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: effect on cancer-related inflammation and pathological complete response—the Neo-Runner study.** *ESMO Open* 2024, **9**:103665.
35. Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, Wilke LG, Masko E, Douglas PS, Dash RC, et al: **Modulation of circulating angiogenic factors and**

- tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013, **6**:925-937.
36. de Boniface J, Altena R, Haddad Ringborg C, Bolam KA, Wengström Y: **Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer as a mean to increase pathological complete response rates: Trial protocol of the randomized Neo-ACT trial.** *PLoS One* 2022, **17**:e0274804.
 37. Kjeldsted E, Ammitzbøll G, Jørgensen LB, Lodin A, Bøjesen RD, Ceballos SG, Rosthøj S, Lænkholm A-V, Skou ST, Jack S, et al: **Neo-train: study protocol and feasibility results for a two-arm randomized controlled trial investigating the effect of supervised exercise during neoadjuvant chemotherapy on tumour response in patients with breast cancer.** *BMC Cancer* 2023, **23**:777.
 38. Brown JC, Ma C, Shi Q, Niedzwiecki D, Zemla T, Couture F, Kuebler P, Kumar P, Hopkins JO, Tan B, et al: **Association between physical activity and the time course of cancer recurrence in stage III colon cancer.** *Br J Sports Med* 2023, **57**:965-971.
 39. Yang L, Morielli AR, Heer E, Kirkham AA, Cheung WY, Usmani N, Friedenreich CM, Courneya KS: **Effects of Exercise on Cancer Treatment Efficacy: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies.** *Cancer Res* 2021, **81**:4889-4895.
 40. García-Chico C, López-Ortiz S, Peñín-Grandes S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Emanuele E, Ceci C, Graziani G, Fiuza-Luces C, Lista S, et al: **Physical Exercise and the Hallmarks of Breast Cancer: A Narrative Review.** *Cancers (Basel)* 2023, **15**.
 41. Chiang CH, Chang YC, Haw Y, Tan JY, Chiang CH, Hsia YP, Chiang CH: **The Effect of Exercise on Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Oncology* 2024, **102**:510-514.
 42. Bellissimo MP, Canada JM, Jordan JH, Ladd AC, Reding KW, Moore TL, Ntīm WO, Heiston EM, Brubaker P, Mihalco SL, et al: **Physical Activity During Breast Cancer Therapy Associates With Preserved Exercise Capacity and Cardiac Function (WF97415).** *JACC CardioOncol* 2023, **5**:641-652.
 43. Amin AM, Khlidj Y, Abuelazm M, Ibrahim AA, Tanashtat M, Imran M, Nazir A, Shaikhkhalil H, Abdelazeem B: **The efficacy and safety of exercise regimens to mitigate chemotherapy cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Cardio-oncology* 2024, **10**:10.
 44. **Recover** [<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recover>]
 45. **Rehabilitation** [<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search/rehabilitation/?search-Mode=Begins>]
 46. Goldschmidt S, Schmidt ME, Steindorf K: **Long-term effects of exercise interventions on physical activity in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Support Care Cancer* 2023, **31**:130.
 47. Rendeiro JA, Rodrigues C, de Barros Rocha L, Rocha RSB, da Silva ML, da Costa Cunha K: **Physical exercise and quality of life in patients with prostate cancer: systematic review and meta-analysis.** *Support Care Cancer* 2021, **29**:4911-4919.
 48. Machado P, Morgado M, Raposo J, Mendes M, Silva CG, Morais N: **Effectiveness of exercise training on cancer-related fatigue in colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Support Care Cancer* 2022, **30**:5601-5613.
 49. Teba PP, Esther MG, Raquel SG: **Association between physical activity and patient-reported outcome measures in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Qual Life Res* 2022, **31**:1963-1976.
 50. Wang S, Yang T, Qiang W, Shen A, Zhao Z, Chen X, Xi C, Liu H, Guo F: **Effectiveness of physical exercise on the cardiovascular system in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Complement Ther Clin Pract* 2021, **44**:101426.
 51. Abbasi F, Pourjalali H, do Nascimento IJB, Zargarzadeh N, Mousavi SM, Eslami R, Milajerdi A: **The effects of exercise training on inflammatory biomarkers in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis.** *Cytokine* 2022, **149**:155712.
 52. Kong L, Gao R: **Aerobic exercise combined with resistance exercise training improves cardiopulmonary function and blood lipid of patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)* 2022, **101**:e32391.
 53. Kang DW, Lee J, Suh SH, Ligibel J, Courneya KS, Jeon JY: **Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017, **26**:355-365.
 54. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C: **The impact of comorbidity on cancer and its treatment.** *CA Cancer J Clin* 2016, **66**:337-350.
 55. Institute NC: **Palliative Care.** 2024.
 56. Toohey K, Chapman M, Rushby AM, Urban K, Ingham G, Singh B: **The effects of physical exercise in the palliative care phase for people with advanced cancer: a systematic review with meta-analysis.** *J Cancer Surviv* 2023, **17**:399-415.
 57. Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ergin G, Karadibak D, Savci S: **Effect of exercise interventions in adults with cancer receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis.** *Support Care Cancer* 2023, **31**:205.
 58. Langbaum T, Smith TJ: **Time to Study Metastatic-Cancer Survivorship.** *N Engl J Med* 2019, **380**:1300-1302.
 59. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al: **Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2010, **363**:733-742.
 60. Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SMH, Bolam KA, Campbell A, Chevillat AL, Dalzell MA, Hart NH, Higano CS, et al: **Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals.** *JCO Oncol Pract* 2022, **18**:e697-e709.
 61. Courneya KS, Booth CM: **Exercise as cancer treatment: A clinical oncology framework for exercise oncology research.** *Front Oncol* 2022, **12**:957135.

62. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, Pescatello LS, Bloodgood B, Tennant B, Vaux-Bjerke A, et al: **Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review.** *Med Sci Sports Exerc* 2019, **51**:1252-1261.
63. Cao C, Friedenreich CM, Yang L: **Association of Daily Sitting Time and Leisure-Time Physical Activity With Survival Among US Cancer Survivors.** *JAMA Oncol* 2022, **8**:395-403.
64. Friedenreich CM, Vallance JK, McNeely ML, Culos-Reed SN, Matthews CE, Bell GJ, Mackey JR, Kopciuk KA, Dickau L, Wang Q, et al: **The Alberta moving beyond breast cancer (AMBER) cohort study: baseline description of the full cohort.** *Cancer Causes Control* 2022, **33**:441-453.
65. Friedenreich CM, Morielli AR, Lategan I, Ryder-Burbridge C, Yang L: **Physical Activity and Breast Cancer Survival-Epidemiologic Evidence and Potential Biologic Mechanisms.** *Curr Nutr Rep* 2022, **11**:717-741.
66. **Continuous Update Project Expert Report 2018. Physical Activity and the Risk of Cancer** [<https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/10/Physical-activity.pdf>]
67. **Physical Activity Guidelines for Americans** [<https://odphp.health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/physical-activity-guidelines/current-guidelines/scientific-report>]
68. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, Andrews KS, Bandera EV, Spees CK, Robien K, et al: **American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention.** *CA Cancer J Clin* 2020, **70**:245-271.
69. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, et al: **World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour.** *Br J Sports Med* 2020, **54**:1451-1462.
70. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, Irwin ML, Late M, Mansfield S, Marshall TF, et al: **Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline.** *J Clin Oncol* 2022, **40**:2491-2507.
71. Cormie P, Atkinson M, Bucci L, Cust A, Eakin E, Hayes S, McCarthy S, Murnane A, Patchell S, Adams D: **Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care.** *Med J Aust* 2018, **209**:184-187.
72. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, et al: **Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable.** *Med Sci Sports Exerc* 2019, **51**:2375-2390.
73. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, Neuhouser ML, Bandera EV, Wang Y, Robien K, et al: **American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors.** *CA Cancer J Clin* 2022, **72**:230-262.
74. Morishita S, Hamaue Y, Fukushima T, Tanaka T, Fu JB, Nakano J: **Effect of Exercise on Mortality and Recurrence in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Integr Cancer Ther* 2020, **19**:1534735420917462.

KANSER HASTALARINDA BESLENME DURUMU VE VÜCUT KOMPOZİSYONU DEĞERLENDİRMESİ

İvo GÖKMEN¹

GİRİŞ

Kanser, yalnızca hastalığın doğrudan etkileriyle sınırlı kalmayıp, tedavi süreçlerinin neden olduğu metabolik bozukluklar ve sistemik inflamasyon yoluyla hastaların beslenme durumunu ciddi şekilde bozan karmaşık bir sağlık problemidir. Bu durum, malnütrisyon riskini artırarak tedavi başarısını düşürmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Araştırmalar, kanserle ilişkili ölümlerin %10-20'sinin malnütrisyon kaynaklı olduğunu göstermektedir (1, 2). Ayrıca, *Beating Cancer with Nutrition* adlı eserin yazarı *Dr. Patrick Quillin*, ileri evre kanser vakalarında bu oranın %40'a ulaşabileceğini vurgulamış ve malnütrisyonun ölümcül etkilerine dikkat çekmiştir (3). Tedavi edilmemiş malnütrisyon, hastaların sadece kilosunu değil, hayatını da kaybetmesine neden olabilir. Malnütrisyonun bu denli yaygın olmasına rağmen, yeterli müdahalenin sağlanamadığı dikkat çekmektedir. Avrupa genelinde yapılan araştırmalar, malnütrisyon riski taşıyan hastaların yalnızca %30-60'ının beslenme desteği aldığını, Türkiye'de ise bu oranın %52 olduğunu göstermektedir (4-6). Daha çarpıcı bir gerçek ise, klinik ortamlarda malnütrisyonun %40 oranında yanlış değerlendiriliyor olmasıdır. Bu durum, ciddi vakaların uygun mü-

dahaleden yoksun kalmasına yol açmaktadır (7). Klinisyenler malnütrisyonu tanımlayabilse bile, hastalar ve hasta yakınları bu sorunu sıklıkla göz ardı etmektedir (8). Bu durum, yalnızca tıbbi farkındalığın değil, hasta eğitiminin ve multidisipliner yaklaşımların önemini de ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından geliştirilen kanıta dayalı beslenme kılavuzları, kanser hastalarında malnütrisyonun önlenmesi ve yönetiminde önemli bir rehber niteliğindedir (9). Bu kılavuzlar, beslenme yönetimindeki temel kavramları tanımlayarak multidisipliner yaklaşımlar için bir çerçeve sunmaktadır. Kanser tedavisinde malnütrisyonun rolünü ve bu süreçte kullanılan temel kavramları anlamak, etkili müdahalelerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Kanser tedavisinde beslenme ile ilgili temel terimler

Kanser hastası kavramı, tanı anından itibaren tüm tedavi ve bakım süreçlerini kapsayan geniş bir zaman aralığını ifade eder. Bu süreçte, hastalığın evresine ve özelliklerine göre neoadjuvan, küratif veya adjuvan tedavi yöntemleri uygulanırken, ileri evrelerde palyatif bakım devreye girer. Tedavi sü-

¹ Dr., Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ivo_georgiev1@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0382-5396

dahalelerin planlanmasında da kritik bir rol oynar. Ancak, bu süreçlerin **daha standardize, bilimsel ve global ölçekte kabul gören tanı kriterlerine** dayandırılması gereklidir. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla **GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) Tanı Kriterleri** geliştirilmiştir.

GLIM

GLIM tanı kriterleri, 2016-2018 yılları arasında önde gelen klinik beslenme derneklerinin liderleri tarafından ortak bir mutabakat sonucu geliştirilmiştir. Bu dernekler arasında ASPEN, ESPEN, Latin Amerika Beslenme Tedavisi, Klinik Beslenme ve Metabolizma Federasyonu (FELANPE) ve Asya Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (PENSA) yer almaktadır (86-89).

GLIM kriterleri, malnütrisyonun tanısında iki aşamalı bir yaklaşım benimsemektedir:

1. **Tarama:** Malnütrisyon riskine yönelik ön değerlendirme yapılıır. Bu aşamada, doğrulanmış bir beslenme tarama aracı (örneğin, NRS-2002, MUST veya MST) kullanılarak riskli bireyler belirlenir.
2. **Değerlendirme ve Tanı:** Tarama sonucunda riskli olarak sınıflandırılan bireylerde, malnütrisyon tanısı koymak için bir fenotipik ve bir etiyolojik kriterin bir arada bulunması gereklidir.

GLIM tanı kriterleri, üç fenotipik ve iki etiyolojik kriterden oluşmaktadır. Malnütrisyon tanısı koyabilmek için hastada en az bir fenotipik kriter (örneğin, son 6 ayda >%5 istemsiz kilo kaybı, düşük VKİ, ya da azalmış kas kütlesi) ile en az bir etiyolojik kriterin (örneğin, azalmış gıda alımı/assimilasyonu veya hastalığa bağlı metabolik değişiklikler) bir arada bulunması gerekmektedir. Malnütrisyonun şiddeti ise kilo kaybının derecesi, VKİ değeri veya kas kütlesindeki azalmanın derecesine bağlı olarak orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır. GLIM kriterleri, hospitalize erişkinlerin yaklaşık %40'ını malnütrisyon vakası olarak sınıflandırmakta ve tatmin edici bir geçerlilik oranına sahip olup, duyarlılık ve özgüllük açısından %80'in

üzerinde bir başarı göstermektedir. Bu oranlar, SGA ile uyumludur (90, 91).

SONUÇ

Kanserle ilişkili malnütrisyon, göz ardı edildiğinde sadece kas kaybına değil, yaşam kaybına neden olabilecek kritik bir sorundur. Erken tanı ve etkin müdahale, bu sürecin yönetiminde önemli bir rol oynar. Tarama araçlarının hızlı ve etkin kullanımı, riskli bireyleri zamanında tespit ederken; kapsamlı beslenme değerlendirme yöntemleri, her hasta için bir yol haritası çizer. GLIM kriterleri gibi global kabul gören ve standardize edilmiş yaklaşımlar, malnütrisyonun tanısını netleştirerek müdahaleyi bilimsel temellere dayandırır. Bu süreçte, sadece kilo veya VKİ gibi temel ölçümlerle yetinilmeyip, BIA, DEXA, BT ve MR gibi ileri görüntüleme yöntemleriyle elde edilen vücut kompozisyonu analizlerinin de değerlendirme sürecine dahil edilmesi kritik bir rol oynar. Ek olarak, inflamatuvar biyobelirteçler ve biyokimyasal parametreler de değerlendirmeyi derinleştirerek bireyselleştirilmiş müdahaleleri mümkün kılar. Bu çok yönlü yaklaşım, yalnızca hastanın kilosunu değil, yaşam kalitesini ve tedavi başarısını da doğrudan etkiler. Beslenme değerlendirmesi, kanser tedavisinin tamamlayıcı değil, temel bir bileşeni olarak ele alınmalı; her hastaya hak ettiği öncelik ve özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pressoir M, Desné S, Berchery D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010;102(6):966-71.
2. Sesterhenn AM, Szalay A, Zimmermann AP, et al. [Significance of autopsy in patients with head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie*. 2012;91(6):375-80.
3. Patrick Quillin, *Beating Cancer with Nutrition* (Nutrition Times Press, Inc. 2005).
4. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(2):196-204.
5. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):429-35.

6. Korfali G, Gündoğdu H, Aydıntuğ S, et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr.* 2009;28(5):533–7.
7. Attar A, Malka D, Sabaté JM, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):535–42.
8. Gyan E, Raynard B, Durand JP, et al. Malnutrition in Patients With Cancer: Comparison of Perceptions by Patients, Relatives, and Physicians—Results of the NutriCancer2012 Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):255–60.
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11–48.
10. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(2):156–9.
11. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010;29(2):154–9.
12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
13. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64.
14. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, et al. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):188–98.
15. Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):199–211.
16. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019;8(8).
17. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1473–82.
18. Gioulbasanis I, Martin L, Baracos VE, et al. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? *Ann Oncol.* 2015;26(1):217–21.
19. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(6).
20. Freijer K, Tan SS, Koopmanschap MA, et al. The economic costs of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2013;32(1):136–41.
21. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39 Suppl 1:5–41.
22. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):775–89.
23. Pavlidou E, Papadopoulou SK, Seroglou K, et al. Revised Harris-Benedict Equation: New Human Resting Metabolic Rate Equation. *Metabolites.* 2023;13(2).
24. Barcellos PS, Borges N, Torres DPM. Resting energy expenditure in cancer patients: Agreement between predictive equations and indirect calorimetry. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:286–91.
25. Mogensen KM, Malone A, Becker P, et al. Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Usability and Association With Outcomes. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):657–65.
26. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321–36.
27. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, et al. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):292–8.
28. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18 Suppl 2:S17–27.
29. Guerra RS, Fonseca I, Sousa AS, et al. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition—A validation study in hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1326–32.
30. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition.* 2015;31(4):594–7.
31. Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, et al. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr.* 2012;108(2):343–8.
32. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, et al. ‘Malnutrition Universal Screening Tool’ predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr.* 2006;95(2):325–30.
33. Bauer JM, Volkert D, Wirth R, et al. [Diagnosing malnutrition in the elderly]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(5):223–7.
34. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(6):M366–72.
35. Phillips MB, Foley AL, Barnard R, et al. Nutritional screening in community-dwelling older adults: a systematic literature review. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(3):440–9.
36. Ukleja A, Gilbert K, Mogensen KM, et al. Standards for Nutrition Support: Adult Hospitalized Patients. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(6):906–20.
37. Swan WI, Vivanti A, Hakel-Smith NA, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(12):2003–14.
38. Correia M. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What’s the Difference? *Nutr Clin Pract.* 2018;33(1):62–72.
39. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. *Nutrition.* 2000;16(1):50–63.
40. Hummell AC, Cummings M. Role of the nutrition-focused physical examination in identifying malnutrition and

- its effectiveness. *Nutr Clin Pract.* 2022;37(1):41–9.
41. Bullock AF, Greenley SL, McKenzie GAG, et al. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1519–35.
 42. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335–40.
 43. Hamada Y. Objective Data Assessment (ODA) Methods as Nutritional Assessment Tools. *J Med Invest.* 2015;62(3-4):119–22.
 44. Real GG, Frühauf IR, Sedrez JHK, et al. Calf Circumference: A Marker of Muscle Mass as a Predictor of Hospital Readmission. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(8):1272–9.
 45. Pinto AC, Sousa AS, Amaral TF, et al. Association Between Anthropometric Indicators of Nutrition Status and Length of Hospital Stay in Hospitalized Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(2):381–93.
 46. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226–43.
 47. Camina Martín MA, de Mateo Silleras B, Redondo del Río MP. Body composition analysis in older adults with dementia. Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: a critical review. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(11):1228–33.
 48. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.
 49. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(1):19–27.
 50. Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass - Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients.* 2020;12(3).
 51. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 1999;48(4):839–47.
 52. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984;153(1):189–94.
 53. Reeder SB. Emerging quantitative magnetic resonance imaging biomarkers of hepatic steatosis. *Hepatology.* 2013;58(6):1877–80.
 54. Smith S, Madden AM. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(6):714–32.
 55. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(1):12–43.
 56. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(7):886–90.
 57. Strasser EM, Draskovits T, Praszak M, et al. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age (Dordr).* 2013;35(6):2377–88.
 58. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8–13.
 59. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275–83.
 60. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, et al. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(8).
 61. Alajmi A, Almehari A, Alzahrani AR, et al. Impact of Preoperative Serum Albumin Level on the Outcome of Colorectal Cancer Surgery. *Cureus.* 2024;16(4):e57655.
 62. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *J Clin Med.* 2019;8(6).
 63. Erdoğan K, Kara M, Şener FE, et al. Serum albumin as a biomarker of (nutritional status in) sarcopenia. *J Bone Miner Metab.* 2024.
 64. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, et al. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas.* 2015;81(1):17–27.
 65. Chen SH, Zhang BF, Zhang YM. The association between prealbumin concentration at admission and mortality in elderly patients with hip fractures: a cohort study. *Arch Osteoporos.* 2024;19(1):27.
 66. Dellièvre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr.* 2017;36(2):364–70.
 67. Férard G, Gaudias J, Bourguignat A, et al. C-reactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(12):1334–8.
 68. Cynober L. Advances in analytical techniques: from biochemical assessment of nutritional status to the identification of controlling factors. *Clin Nutr.* 2003;22 Suppl 2:S37–42.
 69. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000;62(7):1565–72.
 70. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, Part II: Laboratory evaluation. *Nutrition.* 2000;16(2):131–40.
 71. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(2 Suppl):357–65.
 72. Cereda E, Pedrolli C. The Geriatric Nutritional Risk Index. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):1–7.
 73. Lv GY, An L, Sun DW. Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Adverse Outcomes in Human Malignancy: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:4796598.
 74. Rasheedy D, El-Kawaly WH. The accuracy of the Geriatric Nutritional Risk Index in detecting frailty and sarcopenia in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(12):2469–77.
 75. Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, et al. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutri-

- tional assessment. *Surg Forum.* 1979;30:80–2.
76. Yang Y, Gao P, Chen X, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in colorectal cancer: results from a retrospective cohort study and a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(36):58543–52.
 77. Sun K, Chen S, Xu J, et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1537–49.
 78. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(9):1001–5.
 79. Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 1985;55(1):91–101.
 80. de Ulbarri Pérez JI, González-Madroño Giménez A, González Pérez P, et al. [New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition]. *Nutr Hosp.* 2002;17(4):179–88.
 81. Kubrak C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. *Int J Nurs Stud.* 2007;44(6):1036–54.
 82. Håkonsen SJ, Pedersen PU, Bath-Hextall F, et al. Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015;13(4):141–87.
 83. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996;12(1 Suppl):S15–9.
 84. Guo W, Ou G, Li X, et al. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(4):800–3.
 85. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, et al. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70(3):121–5.
 86. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1–9.
 87. de van der Schueren MAE, Keller H, Cederholm T, et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2872–80.
 88. Jensen GL, Cederholm T, Correia M, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(1):32–40.
 89. Keller H, de van der Schueren MAE, Jensen GL, et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on Validation of the Operational Criteria for the Diagnosis of Protein-Energy Malnutrition in Adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(6):992–1003.
 90. Brito JE, Burgel CF, Lima J, et al. GLIM criteria for malnutrition diagnosis of hospitalized patients presents satisfactory criterion validity: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2021;40(6):4366–72.
 91. Milanez DSJ, Razzera EL, Lima J, et al. Feasibility and criterion validity of the GLIM criteria in the critically ill: A prospective cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023;47(6):754–65.

STRES YÖNETİMİ

Mustafa Alperen TUNÇ¹

GİRİŞ

Kanser tanısı alan hastalar, tanının kendisi, tedavi süreci, tekrarlayan hastane başvuruları sırasında bir çok psikososyal etken nedeni ile çeşitli semptomlara sahip olabilmektedir. Özellikle tedavi seçeneklerinde meydana gelen gelişmeler sayesinde genel sağkalım oranları artmış ve hastalar yorgunluk, ağrı, anksiyete gibi faktörleri uzun süreli yaşamaya başlamıştır (1). Çeşitli psikososyal faktörler, ağrı, yorgunluk gibi fiziksel etkiler hastalar tarafından genel olarak 'stres' olarak adlandırılır.

Stres, kanserle, fiziksel etkileri ve tedavisiyle etkili bir şekilde başa çıkma becerisine etki edebilecek, psikolojik, sosyal, manevi ve/veya fiziksel nitelikleri olabilen çok faktörlü, rahatsız edici bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Bu deneyim, korku, üzüntü, savunmasızlık gibi daha yaygın 'normal' duygulardan, depresyon, panik duygusu, kaygı bozukluğu, sosyal izolasyon gibi rutin hayatı engelleyici sorunlara kadar geniş bir spektrumda kendini gösterebilir(2).

Yapılan anket çalışmaları sonucunda kanser hastalarının %20-62'sinin belirli düzeyde stres yaşadığını göstermiştir (3-5). Yaşanan stres seviyesi, kanserin türü, evresi, hasta cinsiyeti ve yaşına göre

değişkenlik gösterebilir. Baş-boyun kanserlerinde kozmetik sorunlar sıklıkla görülüp bu hastalarda diğer kanser hastalarına göre daha fazla stres görülmektedir. Gascon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2010-2016 yılları arasında takip edilen 347 baş-boyun kanseri hastasına 5 farklı stres tarama ölçeği uygulanmış, hastaların %7.8-28.1'inde stres görülmüştür(6). Ya da pankreas kanseri gibi kötü prognozlu hastalarda depresyon ve anksiyete daha yaygındır. Ayrıca hastanın daha önce depresyon, anksiyete ve psikiyatrik bozukluk öyküleri olması, madde kullanımı olması, sosyal sorunlar yaşaması gibi faktörler stres riskinde artış göstermektedir(7).

Stres, kanser tedavisine uyum sıkıntısı için bir risk faktörüdür. Kontrol edilemeyen stres, hastaların tedavisine olan bağlılığını azaltmakta ve tedavi başarısını etkilemektedir. Ayrıca uygun tanı konamayan stres, çeşitli somatik semptomlar oluşturabileceği için daha sık hastane başvurusu ve gereksiz işleme sebep olur. 1036 hasta ile yapılan bir çalışmada, ileri evre kanser hastalarında stresin daha uzun hastane yatış süresi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Yüksek stres seviyesi olan hastalarda hayat kalitesi azalmakta olup genel sağkalımda da olumsuz etkilenme görülebilir(8).

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, m.alperen.tunc@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1537-3032

ramlarının yorgunluk, anksiyete ve depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(35,36).

Farmakolojik Tedaviler

Antidepresanlar: Kanser hastalarında oldukça sık görülen depresyonun tedavisinde psikososyal müdahalelerin yanında farmakolojik tedaviler de önemlidir. Trisiklik antidepresanlar bu grupta en sık tercih edilen gruptur. Majör depresyon, yorgunluk, ağrı tedavisinde endikedir. Özellikle geriatrik popülasyonda antikolinergik yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılması önerilmektedir. Selektif Serotonin Gerilim inhibitörleri(SSRI)' de depresyon yönetiminde etkili ajanlardır. Antidepresan ajanların etkinlikleri 4-6 haftada başları. QT uzaması gibi fatal yan etkileri olabileceği için mutlaka yakın takip edilmeli, tedavide kullanılan diğer ajanlar ile ilaç etkileşimi mutlaka kontrol edilmelidir(37).

Anksiyolitikler: Anksiyete tedavisinde sıklıkla benzodiazepin gurubu ilaçlar kullanılmaktadır. Benzodiazepinler kısa ve hızlı etkili ajanlardır. Anksiyeteye bağlı semptomlarda anlık ve hızlı rahatlama sağlayabilir. Ancak yüksek bağımlılık riski nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca konsipasyon, uyku hali gibi yan etkileri nedenli yakın izlenmelidir.

Antipsikotikler: Kanser hastalarında görülen psikotik durumlar, deliryum, ajitasyon gibi durumlarda kullanılabilir. Olanzapin, hastalarda dirençli bulantı kusmalarda da kullanılabilen bir ajandır. Yine deliryum tedavisinde hızlı etkili haloperidol kullanılabilir. QT uzaması gibi kardiyotoksik etkileri ve ekstrapiramidal yen etkileri nedeni ile bu grup dikkatli kullanılmalı ve yakın takip edilmelidir.

Fiziksel egzersiz: Sürekli yorgunluk, depresyon, kronik ağrı gibi semptomların tedavisinde fiziksel egzersiz çok önemli bir noktada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar fiziksel egzersizin kanser hastalarında hayat kalitesini arttırdığını göstermiştir(38). Egzersiz modaliteleri olarak fit-

ness, aerobik egzersizler ve yoga gibi modaliteler kullanılabilir.

SONUÇ

Kanser hastalarında stres yöntemi en az tedavi seçenekleri kadar önemli bir basamaktır. Hastalar tanı sürecinden itibaren belirli periyotlarda mutlaka stres açısından taranmalı, yüksek stres seviyesine sahip hastalar mutlaka ilgili personeller tarafından desteklenmelidir. Hastane personeli mutlaka belli aralıklarla stres tarama ve tedavi yöntemleri ile ilgili eğitilmelidir. Hastaların psikososyal ve farmakolojik tedavi yöntemlerine rahat ulaşımı ile ilgili düzenlemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Miller K, Massie MJ. Depression and anxiety. *Cancer J Sudbury Mass.* 2006;12(5):388-97.
2. McFarland DC, Holland JC. The management of psychological issues in oncology. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2016 Dec;14(12):999-1009.
3. Funk R, Cisneros C, Williams RC, Kendall J, Hamann HA. What happens after distress screening? Patterns of supportive care service utilization among oncology patients identified through a systematic screening protocol. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016 Jul;24(7):2861-8.
4. Mehnert A, Hartung TJ, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, et al. One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psychooncology.* 2018 Jan;27(1):75-82.
5. Krebber AMH, Jansen F, Cuijpers P, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. Screening for psychological distress in follow-up care to identify head and neck cancer patients with untreated distress. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016 Jun;24(6):2541-8.
6. Gascon B, Panjwani AA, Mazzurco O, Li M. Screening for Distress and Health Outcomes in Head and Neck Cancer. *Curr Oncol.* 2022 May 24;29(6):3793-806.
7. Bober SL, Varela VS. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Oct 20;30(30):3712-9.
8. Nipp RD, El-Jawahri A, Moran SM, D'Arpino SM, Johnson PC, Lage DE, et al. The relationship between physical and psychological symptoms and health care utilization in hospitalized patients with advanced cancer. *Cancer.* 2017 Dec 1;123(23):4720-7.
9. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2001 Apr 20;84(8):1011-5.
10. Holland JC. American Cancer Society Award lecture. Psychological care of patients: psycho-oncology's contri-

- bution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23 Suppl):253s–65s.
11. Strain JJ, Loigman M. Citation for: Quick reference for oncology clinicians: the psychiatric and psychological dimensions of cancer symptom management. Edited by Jimmie Holland, Donna Greenberg and Mary Hughes. International Psycho-Oncology Society (IPOS) Press, Charlottesville, VA, USA. 2006. 179pp. ISBN 0-9785319-0-6. USD 20.00. Wiley Online Libr [Internet]. [cited 2024 Dec 17]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fpon.1143>
 12. Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs [Internet]. Adler NE, Page AE, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2008 [cited 2024 Dec 17]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4015/>
 13. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(4):214–30.
 14. Comission on Cancer:Standarts and Resources. American College of Surgeons; 2020.
 15. Distress Management Guideline version 1.2025. NCCN; 2024.
 16. Lazenby M, Ercolano E, Grant M, Holland JC, Jacobsen PB, McCorkle R. Supporting commission on cancer-mandated psychosocial distress screening with implementation strategies. *J Oncol Pract*. 2015 May;11(3):e413-420.
 17. Zebrack B, Kayser K, Bybee D, Padgett L, Sundstrom L, Jobin C, et al. A Practice-Based Evaluation of Distress Screening Protocol Adherence and Medical Service Utilization. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017 Jul;15(7):903–12.
 18. van Nuenen FM, Donofrio SM, Tuinman MA, van de Wiel HBM, Hoekstra-Weebers JEHM. Effects on patient-reported outcomes of “Screening of Distress and Referral Need” implemented in Dutch oncology practice. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3391–8.
 19. Meijer A, Roseman M, Delisle VC, Milette K, Levis B, Syamchandra A, et al. Effects of screening for psychological distress on patient outcomes in cancer: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2013 Jul;75(1):1–17.
 20. Braeken APBM, Kempen GIJM, Eekers DBP, Houben RMA, van Gils FCJM, Ambergen T, et al. Psychosocial screening effects on health-related outcomes in patients receiving radiotherapy. A cluster randomised controlled trial. *Psychooncology*. 2013 Dec;22(12):2736–46.
 21. Ma X, Zhang J, Zhong W, Shu C, Wang F, Wen J, et al. The diagnostic role of a short screening tool--the distress thermometer: a meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2014 Jul;22(7):1741–55.
 22. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):57–71.
 23. Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev*. 2017 Jan;52:58–70.
 24. Peviani G, Casu D, Mansi W, De Prisco M, Madeddu F, López-Castroman J, et al. Cancer diagnosis and suicide outcomes: prevalence and risk meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2022 Sep 1;65(Suppl 1):S835–6.
 25. Roderburg C, Loosen SH, Kunstein A, Mohr R, Jördens MS, Luedde M, et al. Cancer Patients Have an Increased Incidence of Dementia: A Retrospective Cohort Study of 185,736 Outpatients in Germany. *Cancers*. 2021 Apr 22;13(9):2027.
 26. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(2):107–17.
 27. Shalata W, Gothelf I, Bernstine T, Michlin R, Tourkey L, Shalata S, et al. Mental Health Challenges in Cancer Patients: A Cross-Sectional Analysis of Depression and Anxiety. *Cancers*. 2024 Aug 12;16(16):2827.
 28. Wang C, Qiu X, Yang X, Mao J, Li Q. Factors Influencing Social Isolation among Cancer Patients: A Systematic Review. *Healthc Basel Switz*. 2024 May 17;12(10):1042.
 29. Astrow AB, Wexler A, Texeira K, He MK, Sulmasy DP. Is failure to meet spiritual needs associated with cancer patients’ perceptions of quality of care and their satisfaction with care? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Dec 20;25(36):5753–7.
 30. Lambert SD, Girgis A, McElduff P, Turner J, Levesque JV, Kayser K, et al. A parallel-group, randomised controlled trial of a multimedia, self-directed, coping skills training intervention for patients with cancer and their partners: design and rationale. *BMJ Open*. 2013;3(7):e003337.
 31. Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2851–62.
 32. Lin C, Tian H, Chen L, Yang Q, Wu J, Ji Z, et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy for cancer: A scintometric analysis. *Front Psychiatry*. 2022 Nov 7;13:1030630.
 33. Carlson LE, Doll R, Stephen J, Faris P, Tamagawa R, Drysdale E, et al. Randomized controlled trial of Mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3119–26.
 34. Hu J, Wang X, Guo S, Chen F, Wu YY, Ji FJ, et al. Peer support interventions for breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(2):325–41.
 35. Kabat-Zinn J. Mindfulness. *Mindfulness*. 2015 Dec 1;6(6):1481–3.
 36. Xunlin NG, Lau Y, Klainin-Yobas P. The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020 Apr;28(4):1563–78.
 37. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013 May 16;13:140.
 38. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med*. 2018 Oct;52(20):1311.

ALKOL VE KANSER

Vedat Buğra EROL¹

GİRİŞ

Epidemiyoloji

2020 yılı dünya geneli kanser verilerine göre kanserlerin %4'ü alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum 740.000'den fazla kanser vakasına denk gelmektedir. Alkol tüketiminin karsinogenez etkisi kanser türüne göre farklılık göstermektedir. Özefagus, karaciğer ve meme kanserleri dünya genelinde alkole bağlı en fazla vaka sayısına sahip kanser türleridir. Günlük yaklaşık bir veya iki alkollü içeceğe eşdeğer hafif ve orta düzeyde alkol tüketimi bile kanser riskini artırabilir. Alkolün 2020 yılında 100.000'den fazla yeni kanser vakasına neden olduğu tahmin edilmektedir. (1)

World Cancer Research Fund (WCRF), fiziksel ve beslenme unsurlarının potansiyel kanserojen etkileriyle ilgili sınıflandırmalar yapmaktadır. WCRF verileri, günde 10 gram alkol tüketiminin ağız, farenks ve larenks, özofagus, karaciğer, kolorektal ve postmenapozal meme kanserleri riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca mide kanseri ve premenopozal meme kanseri riskini de artırdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur.(2)

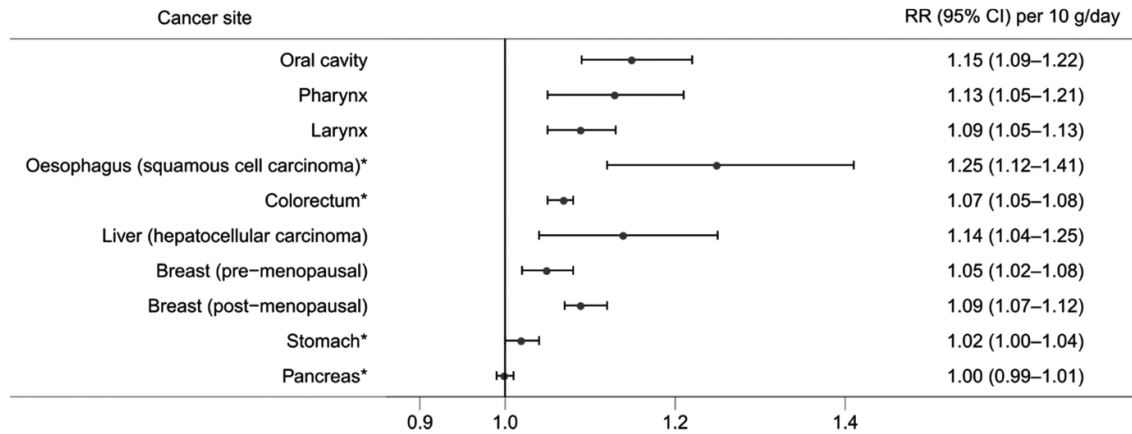
Alkol Tüketiminde Kanser Gelişim Mekanizmaları

Alkol vücuda alındığında, ilk olarak alkol dehidrogenaz (ADH) tarafından asetaldehide dönüştürülür. Oluşan asetaldehit vücutta aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından asetata detoksifiye edilir. Alkolün ara metaboliti olan asetaldehit, özellikle proteinler ve DNA ile reaksiyona girerek güçlü bir sitotoksik ve genotoksik madde olarak etkili bir şekilde çalışır.(3)

Alkolün kanserojen etkilerini açıklamak için birçok yolak araştırılmıştır. Alkol tüketimini kanser gelişimi ile ilişkilendiren temel mekanizmalardan bazıları şunlardır:

- » Asetaldehit üretimi,
- » Oksidatif stresin indüklenmesi,
- » Artmış inflamasyon,
- » Tek karbon metabolizması ve folat emiliminin bozulması,
- » Retinoid metabolizmasının değişmesi,
- » Östrojen regülasyonunda değişiklikler,
- » Bağışıklık sisteminin işlevinin azalması,
- » Mikrobiyomda disbiyoz,
- » Karaciğer sirozu,

¹ Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD, vbugraerol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3793-5251



Şekil 2. Alkol tüketiminde günlük 10 gramlık artış başına vücuttaki farklı bölgelerdeki kanser riski için doz yanıt ilişkisi. (RR = Göreceli risk; CI = Güven aralığı)(6)

KAYNAKLAR

- Rumgay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2021 Aug 1;22(8):1071–80.
- Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective A summary of the Third Expert Report.
- Heymann HM, Gardner AM, Gross ER. Aldehyde-Induced DNA and Protein Adducts as Biomarker Tools for Alcohol Use Disorder. *Trends Mol Med.* 2018 Feb;24(2):144–55.
- Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients.* 2021 Sep 11;13(9):3173.
- Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):245–71.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015 Feb;112(3):580–93.
- Sabroe S. Alcohol and cancer. Still no clear evidence to link specific beverages to specific cancers. *BMJ.* 1998 Sep 26;317(7162):827.
- Lucerón-Lucas-Torres M, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Bizzozero-Peroni B, Pascual-Morena C, Álvarez-Bueno C. Association between wine consumption and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2023;10:1197745.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006 Nov 16;444(7117):337–42.
- Popat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliott P, et al. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013 Mar;160(5):714–7.
- Koo HY, Han K, Shin DW, Yoo JE, Cho MH, Jeon KH, et al. Alcohol Drinking Pattern and Risk of Head and Neck Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Oct 25;18(21):11204.
- Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis.* 2017 Sep 1;38(9):859–72.
- Chang JS, Hsiao JR, Chen CH. ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: a public health perspective. *J Biomed Sci.* 2017 Mar 3;24(1):19.
- Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasilio V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact.* 2021 Feb 25;336:109365.
- Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2014 Nov;23(6):532.
- Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Oct;26(4):736–41.
- Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Res Curr Rev.* 2020;40(2):11.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009 Mar 4;101(5):296–305.
- Assi N, Rinaldi S, Viallon V, Dashti SG, Dossus L, Fournier A, et al. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2020 Feb 1;146(3):759–68.
- Onland-Moret NC, Peeters PHM, van der Schouw YT, Grobbee DE, van Gils CH. Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1414–9.
- Kaaks R, Tikik K, Sookthai D, Schock H, Johnson T, Tjønneland A, et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status - results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014 Apr 15;134(8):1947–57.

22. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Alcohol and breast cancer. *Pharmacol Rep PR*. 2023 Feb;75(1):69–84.
23. Bouvard V, Nethan ST, Singh D, Warnakulasuriya S, Mehrotra R, Chaturvedi AK, et al. IARC Perspective on Oral Cancer Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1999–2005.
24. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2010 Feb;39(1):182–96.
25. Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol drinking cessation and its effect on esophageal and head and neck cancers: a pooled analysis. *Int J Cancer*. 2007 Sep 1;121(5):1132–7.
26. Szymańska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S, et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. 2011 Jul;22(7):1037–46.
27. Yoo JE, Han K, Shin DW, Kim D, Kim B seong, Chun S, et al. Association Between Changes in Alcohol Consumption and Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 24;5(8):e2228544.
28. Mayén AL, Viallon V, Botteri E, Proust-Lima C, Bagnardi V, Batista V, et al. A longitudinal evaluation of alcohol intake throughout adulthood and colorectal cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2022 Sep;37(9):915–29.
29. Chen SLE, Nøst TH, Botteri E, Ferrari P, Braaten T, Sandanger TM, et al. Overall lifestyle changes in adulthood are associated with cancer incidence in the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC) - a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2023 Apr 3;23(1):633.
30. Ho JWC, Lam TH, Tse CW, Chiu LKM, Lam HS, Leung PF, et al. Smoking, drinking and colorectal cancer in Hong Kong Chinese: a case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Apr 20;109(4):587–97.
31. Ozasa K, Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer. Alcohol use and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2007;8 Suppl:81–8.
32. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep 22;102(18):1422–31.
33. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MTC, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65-79 years of age. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2003 Oct;12(10):1061–6.
34. Takezaki T, Shinoda M, Hatooka S, Hasegawa Y, Nakamura S, Hirose K, et al. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). *Cancer Causes Control CCC*. 2000 Aug;11(7):597–608.
35. Gapstur SM, Bouvard V, Nethan ST, Freudenheim JL, Abnet CC, English DR, et al. The IARC Perspective on Alcohol Reduction or Cessation and Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2486–94.
36. Rodríguez M, González-Diéguez ML, Varela M, Cadahía V, Andrés-Vizán SM, Mesa A, et al. Impact of Alcohol Abstinence on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcohol-Related Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2021 Dec 1;116(12):2390–8.

SİGARAYI BIRAKMA

Muhammed Fatih SAĞIROĞLU¹

GİRİŞ

Sigara kullanımı, dünya genelinde önlenabilir hastalıkların ve ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Kronik hastalıkların yanı sıra kanserin gelişiminde de önemli bir rol oynar. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl yaklaşık 8 milyon kişi sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Sigara içindeki toksik bileşikler, kanserin gelişimi için uygun bir ortam yaratır. Sigara içmek, kanser hücrelerinin hızla çoğalmasına ve yayılmasına zemin hazırlayan inflamasyonu artırır ve vücuda genel bir oksidatif stres yükler. Bu da tedaviye direnç geliştiren kanser hücrelerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Sigara içiminin önlenmesi ve bırakılması, yalnızca kanserin gelişim riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kanser teşhisi almış bireylerde tedavi sonuçlarını iyileştirerek yaşam kalitesini artırır. Kanser tanısı olan hastalarda sigara kullanımı, hastalık seyri üzerinde önemli olumsuz etkiler yaratır. Sigara içmeye devam eden kanser hastalarında, tedaviye yanıtın azalması, nüks riskinin artması ve sağkalım süresinin kısalması gibi sonuçlar yaygın olarak görülür¹. Ayrıca, sigaranın immün sistemi baskılayıcı etkisi ve oksidatif stres mekanizmalarını artırması, kanser hücrelerinin agresif

bir şekilde yayılmasına ve tedavi süreçlerinin daha karmaşık hale gelmesine neden olmaktadır². Sigara içen hastalar, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerine daha az yanıt verirler, tedavi sırasında daha fazla komplikasyon yaşarlar ve tedavi sürecinde daha fazla yan etki ile karşılaşır. Ayrıca, sigara içen kanser hastalarının tedavi sonrası enfeksiyon riskleri de artmaktadır.

Sigara Kullanımının Kanser Tedavisine Etkisi

Sigara kullanımı, kanser tedavisi sürecinde kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiler gibi temel tedavi yöntemlerinin etkinliğini doğrudan etkileyebilir.

Kemoterapi: Sigara içen bireylerde, kemoterapi ilaçlarının biyolojik yararlanımı azalmakta ve toksik etkiler artmaktadır. Bu durum, tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir³.

Radyoterapi: Sigara kullanımı, radyoterapi sırasında hücre düzeyinde oluşan oksidatif stresi artırarak tedavi etkinliğini düşürebilir ve radyasyonla ilişkili yan etkileri şiddetlendirebilir⁴.

Cerrahi: Sigara içen kanser hastalarında cerrahi müdahaleler sonrası komplikasyon oranları

¹ Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.mfsagiroglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3253-6112

KAYNAKLAR

1. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco Use in the Oncology Setting: Advancing Clinical Practice and Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):3-9.
2. Saha SP, Bhalla DK, Whayne TF, Gairola C. Cigarette smoke and adverse health effects: An overview of research trends and future needs. *Int J Angiol* 2007;16(3):77-83.
3. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of Cigarette Smoking on Metabolism and Effectiveness of Systemic Therapy for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2014;9(7):917-26.
4. Smith J, Nastasi D, Tso R, Vangaveti V, Renison B, Chilkuuri M. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2019;135:51-7.
5. Smoking Cessation Reduces Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2011;124(2):144-154.e8.
6. Chellappan S. Smoking Cessation after Cancer Diagnosis and Enhanced Therapy Response: Mechanisms and Significance. *Current Oncology* 2022;29(12):9956-69.
7. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, et al. The Effect of Cigarette Smoking on Cancer Treatment-Related Side Effects. *The Oncologist* 2011;16(12):1784-92.
8. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma - A prospective study. *Radiotherapy and Oncology* 2012;103(1):38-44.
9. Warren GW, Cartmell KB, Garrett-Mayer E, Salloum RG, Cummings KM. Attributable Failure of First-line Cancer Treatment and Incremental Costs Associated With Smoking by Patients With Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(4):e191703.
10. Cooper J, Borland R, Yong H-H, Fotuhi O. The impact of quitting smoking on depressive symptoms: findings from the International Tobacco Control Four-Country Survey. *Addiction* 2016;111(8):1448-56.
11. Goldenberg M, Danovitch I, IsHak WW. Quality of life and smoking. *The American Journal on Addictions* 2014;23(6):540-62.
12. Smoking cessation is challenging even for patients recovering from lung cancer surgery with curative intent. *Lung Cancer* 2009;66(2):218-25.

AŞILAR, AŞILAMA, ENFEKSİYONLAR

Neslihan HATUNOĞLU¹

GİRİŞ

Kanser hastaları, kronik enflamasyon, hematopoetik sistemin bozulmuş işlevi ve kullanılan tedavilerin immünsüpresif etkileri gibi çeşitli faktörler nedeniyle genellikle zayıflamış bir bağışıklık sistemi yaşarlar (1,2). Bu da giderek artan kanser hastası popülasyonu için değişen derecede morbidite ve mortalite riski yaratmakta ve kanser tedavisinin faydasını tehlikeye atabilmektedir. Enfeksiyona karşı aşıların etkinliği, immünsüpresyonun derecesi ve altta yatan malignitenin şiddeti ile ilişkilidir (3,4). Aşılamanın amacı, enfeksiyonlardan korunmak ve enfeksiyonun tamamen önlenemediği durumlarda hastalığın şiddetini hafifletmektir (4).

AŞILAMA ZAMANLAMASI

Kanser hastalarında aşılamanın zamanlaması aşağıdaki gibi özetlenmiştir (1,4,7):

Kemoterapiden Önce Bağışıklama

Tüm belirtilen aşılar, kemoterapi ve diğer immünsüpresif ilaçlarla tedaviden önce ve mümkünse radyasyon veya splenektomiden önce uygulanmalıdır. Canlı olmayan aşılar kemoterapiden ≥ 2 hafta

önce ve canlı virüs aşıları kemoterapiden ≥ 4 hafta önce verilmelidir.

Kemoterapi Sırasında Bağışıklama

Canlı olmayan aşılar, daha az etkili olabilecekleri için genellikle kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedavi gören kanser hastalarında kullanılmamalıdır. Ancak, COVID-19 aşıları ve canlı olmayan grip aşısı yıllık bağışıklanma ihtiyacından dolayı kemoterapi alan hastalarda da önerilmektedir. Kemoterapi sırasında canlı olmayan başka aşılar verilirse, koruyucu antikorlar belgelenmediği sürece geçerli dozlar olarak kabul edilmemelidir. Bu tür hastalarda, bağışıklık yeterliliğinin geri kazanılmasından sonra aşılar tekrar uygulanmalıdır. Kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedavi gören kanser hastalarına, aşı kaynaklı enfeksiyon riski nedeniyle canlı virüs aşıları uygulanmamalıdır.

Kemoterapinin Tamamlanmasının Ardından Bağışıklama

CAR T veya B hücre azaltıcı kemoterapi dışında kemoterapi almış hastalarda tedavinin en az 3 ay sonlandırılmasının ardından canlı ve canlı olmayan virüs aşıları uygulanabilir. COVID-19 ve grip

¹ Dr., Başaşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, dr.neslihanhatunoglu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-5303-0488

KAYNAKLAR

1. Sutton SH: Infections associated with solid malignancies. *Cancer Treat Res* 161:371-411, 2014
2. Seo SK, Liu C, Dadwal SS: Infectious disease complications in patients with cancer. *Crit Care Clin* 37:69-84, 2021
3. Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, et al: Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine* 31:6177-6184, 2013
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58:309-318, 2014
5. Christine Robin a b, Florence Beckerich a b, Catherine Cordonnier a b Immunization in cancer patients: Where we stand *Pharmacological Research Volume* 92, February 2015, Pages 23-30
6. Zembower TR: Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res* 161:43-89, 2014
7. Sutton SH: Infections associated with solid malignancies. *Cancer Treat Res* 161:371-411, 2014
8. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al: Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2:Cd008983, 2018
9. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al: Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 371:635-645, 2014
10. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al: Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 38:242-250, 2020
11. Keam B, Kim MK, Choi Y, et al: Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 123:841-848, 2017
12. Best AF, Bowman M, Li J, et al: COVID-19 severity by vaccination status in the NCI COVID-19 and Cancer Patients Study (NCCAPS). *J Natl Cancer Inst* 115:597-600, 2023
13. Leuva H, Zhou M, Brau N, et al: Influence of cancer on COVID-19 incidence, outcomes, and vaccine effectiveness: A prospective cohort study of U.S. veterans. *Semin Oncol* 49:363-370, 2022
14. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, et al. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024; 73:793.
15. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:3043.
16. Best AF, Bowman M, Li J, et al: COVID-19 severity by vaccination status in the NCI COVID-19 and Cancer Patients Study (NCCAPS). *J Natl Cancer Inst* 115:597-600, 2023
17. Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, et al: SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: Results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol* 24:335-346, 2023
18. Gong IY, Vijenthira A, Powis M, et al: Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer. *JAMA Oncol* 9:386-394, 2023
19. Kimura M, Ferreira VH, Kothari S, et al: Safety and immunogenicity after a three-dose SARS-CoV-2 vaccine schedule in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplant Cell Ther* 28: 706.e1-706.e10, 2022
20. Centers for Disease Control and Prevention: Immunization Schedules. Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indication. Recommendations for Ages 19 Years or Older, United States, 2024.
21. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:109.
22. Chiou WY, Lee MS, Hung SK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly long-term cancer survivors: a population-based propensity score matched cohort study. *BMJ Open* 2018; 8:e019364.
23. Andersen MA, Niemann CU, Rostgaard K, et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72:463.
24. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69:1.
25. Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, et al: Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 5:1585-1593, 2021
26. Choi JH, Correia de Sousa J, Fletcher M, Gabutti G, Harrington L, Holden M, Kim H, Michel JP, Mukherjee P, Nolan T, Welte T, Maggi S. Improving vaccination rates in older adults and at-risk groups: focus on pertussis. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jan;34(1)
27. Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al: Efficacy and safety of revaccination against tetanus, diphtheria, *Haemophilus influenzae* type b and hepatitis B virus in a prospective cohort of adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 26:1729-1737, 2020
28. Shenoy B, Andani A, Kolhapure S, Agrawal A, Mazumdar J. Endemicity change of hepatitis A infection necessitates vaccination in food handlers: An Indian perspective. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Dec 31;18
29. Weng MK, Doshani M, Khan MA, et al: Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71:477-483, 2022
30. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al: Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 38: 3698-3715, 2020

31. Singh J, Stoitsova S, Zakrzewska K, et al: Healthcare-associated hepatitis B and C transmission to patients in the EU/EEA and UK: A systematic review of reported outbreaks between 2006 and 2021. *BMC Public Health* 22:2260, 2022
32. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *Lancet* 2024; 404:1547.
33. Castellino SM, Allen KE, Pleasant K, et al: Suboptimal uptake of human papillomavirus (HPV) vaccine in survivors of childhood and adolescent and young adult (AYA) cancer. *J Cancer Surviv* 13: 730-738, 2019
34. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, et al: Herpes zoster risk after 21 specific cancers: Population-based case-control study. *Br J Cancer* 116:1643-1651, 2017
35. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, et al: Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: Polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother* 17:4144-4154, 2021
36. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al: Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: A phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 19:988-1000, 2019
37. Costa E, Buxton J, Brown J, et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.
38. Weng MK, Doshani M, Khan MA, et al: Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71:477-483, 2022
39. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1
40. Tenforde MW, Patel MM, Gaglani M, et al: Effectiveness of a third dose of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing COVID-19 hospitalization among immunocompetent and immunocompromised adults—United States, August-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71:118-124, 2022

VİTAMİN VE TAKVİYE İLAÇ KULLANIMI

Merve KÖSE¹

GİRİŞ

Vitaminler, vücudumuzun normal şekilde çalışması için ihtiyaç duyduğu temel maddelerdir.

Metabolizma için küçük miktarlarda alınması gereken organik bileşiklerdir. Bilinen vitaminler A, C, D, E ve K vitaminleri ve B vitaminleridir. Çoğu vitamin insanlar tarafından sentezlenemediğinden, sağlığı korumak ve hastalıkları önlemek için diyetle alınmaları gerekir. Mineraller (örneğin kalsiyum, demir ve çinko) ise insanların işlevlerini sürdürebilmeleri için ihtiyaç duydukları inorganik maddelerdir. Vitamin ve mineraller, multivitamin veya multimineral takviyelerinde diğer maddelerle birlikte veya tek başına birleştirilebilir.

VİTAMİN D

D vitamininin başlıca rolü kalsiyum ve fosfor homeostazının kontrolü, kalsiyum bağırsak emiliminin düzenlenmesi, kemik mineral içeriğinin artırılması ve kemik kaybı ve mineralizasyon kusurlarının önlenmesidir. D vitamini esas olarak güneş ışığı maruziyeti ile özellikle de ultraviyole B radyasyonu sayesinde ciltte üretilir. İnsan cildinde bulunan prekürsör 7-dehidrokolesterol (7-DHC), enzimatik olmayan bir işlemle kararsız bir ön-vi-

tamin D₃'e dönüştürülür (1). Daha sonra güneş ısıyla termal bir izomerizasyon, onu kolekalsiferol veya D₃ vitamini içinde hızla stabilize eder (2). Ayrıca, D vitamininin yaklaşık %20'si diyet alımından gelir ve bunlar UVB radyasyonuna maruz kaldıktan sonra sebzelardaki ergosterolden sentezlenen ergokolekalsiferol (D₂ vitamini) ve hayvansal kaynaklı gıdalardan gelen D₃ vitamini dir. Ön-hormon D vitamini biyolojik olarak

inaktiftir ve karaciğerde ve sonrasında böbrekte çift aktivasyon gerektirir. Dolaşımdaki D₃ vitamini, karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 enzimi CYP2R1 (25-hidroksilaz) tarafından hidroksilasyon yoluyla 25-hidroksivitamin D₃'e (25(OH) D₃ veya kalsidiol) dönüştürülür.

25(OH) D₃, kanda ölçülebilen ana D vitamini formudur (3).

Son zamanlarda, D vitamini ile kanser arasındaki ilişkinin incelenmesi, hücresel düzeydeki işlevlerinin incelenmesinden başlayarak epidemiyolojik araştırmalara kadar ilgi odağı haline gelmiştir. Son araştırmalar, kanser hastalarının yarısından fazlasının tanıdan sonra çok çeşitli vitaminler, mineraller, bitkisel takviyeler dahil olmak üzere diyet takviyesi kullanmaya başladığını bildirmiştir (4). Özellikle, D vitamini en yaygın kullanılan diyet

¹ Dr., Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mrvpl14@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0645-9459

Başka iki çalışmada, çinko takviyesi kullanımı ile prostat kanseri risk artışı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (76,77) 46.974 Amerikalı erkeğin katıldığı Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışmasında, 14 yıllık bir süre zarfında 2901 prostat kanseri vakası teşhis edilmiştir (76). Günlük 100 mg'dan fazla çinko takviyesi tüketen erkeklerde, kullanmayanlara kıyasla prostat kanseri riski 2,29 kat artmış görüldü.

OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri balık yağı gibi deniz ürünlerinde bulunur. İn vitro çalışmalar bu bileşiklerin tümör kaynaklı lipit mobilize edici faktör tarafından üretilen adenilat siklaz aktivitesinin ve lipolizin uyarılmasını azaltabildiğini göstermiştir (78).

Ayrıca pankreas kanserine bağlı kaşeksisi olan hastalarda interlökin 6 üretimini de baskılayabildikleri gösterilmiş (79).

Omega-3 yağ asidi tüketiminin tümör oluşumu üzerindeki etkisini değerlendiren prospektif çalışmalara ilişkin sistematik bir incelemede ise, 11 farklı kanser türü için omega-3 yağ asitleri ile kanser riski arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (80). Daha sonra yapılan bir başka randomize çalışmada, omega-3 yağ asitleriyle tedavi edilen kadınlarda kanser riskinde artış olduğunu, ancak erkeklerde olmadığını tespit etmiştir (81).

Tedavi rejimleri kemoterapi, radyoterapi ya da kemoradyoterapi olan kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada omega-3 takviyesi verilmesi ile vücut kompozisyonunun korunması sağlanmasına rağmen, tümör boyutunun küçülmesi ve hasta sağ kalımının uzamasına etki etmediği bulunmuştur (82).

SONUÇ

Kanser hastaları arasında takviye kullanımının artan popülaritesine rağmen, büyük çalışmalarda ölüm oranı üzerindeki etkisine ilişkin mevcut

kanıtlar kesin değildir. 31 Temmuz 2019'dan önce kanser teşhisi konan ve kanser teşhisinden sonra düzenli olarak diyet takviyeleri (vitaminler, mineraller) alıp almadıklarını bildiren katılımcılara ait UK Biobank'tan alınan veriler analiz edilmiş ve takviyelerin kullanımı ile mortalite arasındaki ilişkiler, karıştırıcı faktörler (sosyodemografik faktörler, yaşam tarzı ve eşlik eden hastalıklar) için ayarlama yapılarak analiz edilmiş. Bu analiz 1.239 katılımcıyı içermekteydi (ortalama yaş: 60,0 yıl; %61,9'u kadın). Yarısından fazlası (%57,8) takviye kullandığını belirtmiş. 11,9 yıllık medyan takipte, her nedene bağlı 5577 ölüm tespit edilmiş. Takviye kullanımının her nedene bağlı ve kansere ölüm riski üzerinde marjinal bir koruyucu etkisi bulundu, ancak diğer nedenlere bağlı ölüm riski bulunamadı. Bu kanser popülasyonunda diyet takviyelerinin sağ kalımla olan ilişkilerini tanımlayan en büyük kohort çalışmalarından biridir. Ancak, takviyeler arasındaki farklılıklar ve ilişkinin az olması nedeniyle dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, özellikle vitamin takviyeleri olmak üzere bireysel takviyelerin kanserle ilgili diğer sonuçları iyileştirme üzerindeki etkisini araştırmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Passante M, Scali E, Patruno C, et al. Role of Vitamins in Skin Health: a Systematic Review. *Curr Nutr Rep*. 2020 Sep;9(3):226-35.
2. Mendes MM, Charlton K, Thakur S, Ribeiro H, Latham-New SA. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency. *Proc Nutr Soc*. 2020 May;79(2):246-51.
3. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Apr;87(4):1087S-1091S.
4. Kanellopoulou A, Riza E, Samoli E, Benetou V. Dietary Supplement Use after Cancer Diagnosis in Relation to Total Mortality, Cancer Mortality and Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2021 Jan 2;73(1):16-30.
5. Pouchieu C, Fassier P, Druesne-Pecollo N, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, et al. Dietary supplement use among cancer survivors of the NutriNet-Santé cohort study. *Br J Nutr*. 2015 Apr 28;113(8):1319-29.
6. Keum N, Lee D, Greenwood D, Manson J, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):733-43.
7. Keum N, Chen Q, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2022 Sep 1;127(5):872-8.
 8. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Mortality in the NHANES III Study (1988–2006). *Cancer Research*. 2010 Nov 1;70(21):8587-97.
 9. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocrine Reviews*. 2024 Sep 12;45(5):625-54.
 10. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes?. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1983 Feb;221(1):281-90.
 11. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37.
 12. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of Vitamins A, C, and E and Postmenopausal Breast Cancer: The Iowa Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 1996 Jul 15;144(2):165-74.
 13. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. A Prospective Study of the Intake of Vitamins C, E, and A and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1993 Jul 22;329(4):234-40.
 14. Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, et al. Dietary Carotenoids and Vitamins A, C, and E and Risk of Breast Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Mar 17;91(6):547-56.
 15. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Oct;8(10):893-9.
 16. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and Dietary Vitamin E, β -Carotene, and Vitamin C Intakes and Prostate Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Feb 15;98(4):245-54.
 17. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum-Tocopherol and Subsequent Risk of Lung Cancer Among Male Smokers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Oct 20;91(20):1738-43.
 18. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and Beta Carotene Supplementation and Cancer Risk: A Randomized Controlled Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Jan 7;101(1):14-23.
 19. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH, et al. A Clinical Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Colorectal Adenoma. *N Engl J Med*. 1994 Jul 21;331(3):141-7.
 20. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):52.
 21. Lee I, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):56.
 22. Sluyter JD, Manson JE, Scragg R. Vitamin D and Clinical Cancer Outcomes: A Review of Meta-Analyses. *JBMR Plus*. 2021 Jan;5(1):e10420.
 23. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39.
 24. Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, Männistö S, Utriainen M, Weinstein SJ, et al. Effects of α -tocopherol and β -carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-Year postintervention follow-up of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Intl Journal of Cancer*. 2014 Jul;135(1):178-85.
 25. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer. *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1549.
 26. Sesso HD, Rist PM, Aragaki AK, Rautiainen S, Johnson LG, Friedenberg G, et al. Multivitamins in the prevention of cancer and cardiovascular disease: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2022 Jun;115(6):1501-10.
 27. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.
 28. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1150-5.
 29. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):476-85.
 30. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of Effect of Long-Term Supplementation with Beta Carotene on the Incidence of Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1145-9.
 31. Lee I, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. β -Carotene Supplementation and Incidence of Cancer and Cardiovascular Disease: the Women's Health Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Dec 15;91(24):2102-6.
 32. Tamimi RM. Plasma Carotenoids, Retinol, and Tocopherols and Risk of Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2005 Jan 15;161(2):153-60.
 33. Heinonen OP, Koss L, Albanes D, Taylor PR, Hartman AM, Edwards BK, et al. Prostate Cancer and Supplementation With α -Tocopherol and β -Carotene: Incidence and Mortality in a Controlled Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Mar 18;90(6):440-6.
 34. O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, et al. Vitamin and Mineral Supplements

- for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *JAMA*. 2022 Jun 21;327(23):2334.
35. Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):421-4.
 36. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2017 Mar;109(3):djw230.
 37. Oakley GP. Eat Right and Take a Multivitamin. *N Engl J Med*. 1998 Apr 9;338(15):1060-1.
 38. Giovannucci E. Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1998 Oct 1;129(7):517.
 39. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, Low-Methionine-Low-Folate Diets, and Risk of Colon Cancer in Men. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Feb 15;87(4):265-73.
 40. Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of Observational and Genetic Association Studies of Folate Intakes or Levels and Breast Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Nov 15;98(22):1607-22.
 41. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Jan 3;99(1):64-76.
 42. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Brezsalier RS, et al. Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas. *JAMA*. 2007 Jun 6;297(21):2351.
 43. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and Folic Acid for the Prevention of Recurrent Colorectal Adenomas. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):29-38.
 44. Ebbing M. Cancer Incidence and Mortality After Treatment With Folic Acid and Vitamin B₁₂. *JAMA*. 2009 Nov 18;302(19):2119.
 45. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of Combined Folic Acid, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Cancer Risk in Women. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2012.
 46. Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040.
 47. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr*. 2018 Dec 1;148(suppl_4):1995S-2027S.
 48. Brasky TM, Ray RM, Navarro SL, Schenk JM, Newton AM, Neuhauser ML. Supplemental one-carbon metabolism related B vitamins and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Int J Cancer*. 2020 Sep 1;147(5):1374-84.
 49. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Sep;100(3):915-23.
 50. Clark LC. The epidemiology of selenium and cancer. *Fed Proc*. 1985 Jun;44(9):2584-9.
 51. Gerald F. C. Current Evidence and Research Needs to Support a Health Claim for Selenium and Cancer Prevention. *The Journal of Nutrition*. 2005 Feb;135(2):343-7.
 52. Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium Status and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes: The Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1704-13.
 53. Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 30;2014(3):CD005195.
 54. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;1(1):CD005195.
 55. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3):djt456.
 56. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA. Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1292-7.
 57. KELLEN E, ZEEGERS M, BUNTINX F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: A report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J of Urology*. 2006 Sep;13(9):1180-4.
 58. Yalçın O, Karataş F, Erulaş F, Özdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU International*. 2004 Apr;93(6):863-6.
 59. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, et al. Evaluation of Vitamin E and Selenium Supplementation for the Prevention of Bladder Cancer in SWOG Coordinated SELECT. *Journal of Urology*. 2012 Jun;187(6):2005-10.
 60. Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, et al. None. *Cancer Causes and Control*. 1999;10(5):387-96.
 61. Garland C, Barrett-Connor E, Rosssof A, Shekelle R, Criqui M, Paul O. DIETARY VITAMIN D AND CALCIUM AND RISK OF COLORECTAL CANCER: A 19-YEAR PROSPECTIVE STUDY IN MEN. *The Lancet*. 1985 Feb;325(8424):307-9.
 62. Wu K. Calcium Intake and Risk of Colon Cancer in Women and Men. *CancerSpectrum Knowledge Environment*. 2002 Mar 20;94(6):437-46.
 63. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):684-96.
 64. Chan JM, Giovannucci EL. Diet: Dairy Products, Calcium, and Vitamin D and Risk of Prostate Cancer. *Epidemiologic Reviews*. 2001 Jan 1;23(1):87-92.
 65. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res*. 1998 Feb 1;58(3):442-7.
 66. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001 Oct;74(4):549-54.
 67. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, et al. Calcium,

- dairy products, and risk of prostate cancer a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jul;12(7):597-603.
68. Schuurman AG, Brandt PAVd, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer.* 1999 Jun;80(7):1107-13.
 69. Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, Malila N, Tangrea J, Albanes D, et al. None. *Cancer Causes and Control.* 2000;11(9):859-67.
 70. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018 Jan;68(1):19-31.
 71. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1998 Aug;68(2):447S-463S.
 72. Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem.* 1998 Nov;188(1-2):63-9.
 73. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency.. *J Clin Invest.* 1988 Oct 1;82(4):1202-10.
 74. Ribeiro SMdF, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha JJRd, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (São Paulo).* 2017 Mar;15(1):24-8.
 75. Huang W, Hsu H, Yang T, Lu C, Pan Y, Wu C, et al. Zinc supplementation decreased incidence of grade ≥ 2 hand-foot skin reaction induced by regorafenib: A phase II randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2024 Feb;90(2):368-9.
 76. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc Supplement Use and Risk of Prostate Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2003 Jul 2;95(13):1004-7.
 77. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control.* 2009 Jul;20(5):691-8.
 78. Price SA, Tisdale MJ. Mechanism of inhibition of a tumor lipid-mobilizing factor by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res.* 1998 Nov 1;58(21):4827-31.
 79. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA. Down-Regulation of the Acute-Phase Response in Patients with Pancreatic Cancer Cachexia Receiving Oral Eicosapentaenoic Acid is Mediated via Suppression of Interleukin-6. *Clinical Science.* 1997 Feb 1;92(2):215-21.
 80. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. *JAMA.* 2006 Jan 25;295(4):403.
 81. Touvier M. B Vitamin and/or ω -3 Fatty Acid Supplementation and Cancer. *Arch Intern Med.* 2012 Apr 9;172(7):540.
 82. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Watzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical Nutrition.* 2015 Jun;34(3):359-66.