

www.urogenital2019.org

www.onkolojiarastirmalaridernegi.org



3. ULUSAL ÜROGENİTAL KANSERLER KONGRESİ

24-27 Ekim 2019 / Cratos Hotel K.K.T.C.

BİLDİRİ KİTABI



İÇİNDEKİLER

SÖZEL BİLDİRİLERİ

Oktay H. AKTEPE UZUN DÖNEM PROGRESYONSUZ SAĞKALIMA SAHİP METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLU HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK KAREKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ	S1
Ayşe DEMİRCİ ABİRETERON VE ENZALUTAMİD ALAN METASTATİK KASTRASYON REZİSTAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	S2
Oğur KARHAN NONSEMİNOMATÖZ TESTİS TÜMÖRLERİNDE NÜKSÜ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER	S3
Yasin SEZGİN ERKEN EVRE SEMİNOM HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	S4
Ahmet Bilgehan ŞAHİN METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEK MERKEZ POST-DOSETAKSEL ABİRATERON DENEYİMİ	S5
Vildan KAYKU SERVİKS KANSERİ KEMOTERAPİSİ	S6

POSTER BİLDİRİLERİ

Cemil BİLİR PROSTAT KANSER TANILI HASTALARDA KEMİK METASTAZLARINDA TEDAVİ DENEYİMİMİZ	P1
Ali Murat SEDEF METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA METASTAZ DURUMUNUN ABİRETERON SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ	P2
Ali YILMAZ PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ	P3
Cemil BİLİR METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE NOBİLETİN VE SORAFENİB KOMBİN UYGULAMASININ EMT ÜZERİNDEKİ ETKİSİ	P4
Fatih KÖSE SEKONDER SİTOREDÜKTİF CERRAHİNİN BEVACİZUMAB ALAN OVER KANSERLİ HASTALARDA KATKISINI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF-COHORT ANALİZ	P5
Nilgün YILDIRIM NİVOLUMAB'IN İNDÜKLEDİĞİ ÖLÜMCÜL AKUT MOTOR AKSONAL NÖROPATİ	P6
Mustafa ŞAHBAZLAR İNVAZİV MESANE KANSERLİ HASTALARINDA ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANMASININ SAĞKALIMA OLAN ETKİLERİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ	P7
Ahmet KÜÇÜKARDA METASTATİK OLMAYAN KAS-İNVAZİV MESANE KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ VE MESANE KORUYUCU KEMORADYASYON TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	P8
Umut ELBOGA PROSTAT KANSERİNDE METASTATİK KEMİK HASTALIĞINDA LU-177 EDTMP İLE AĞRIPALYASYONU: TÜRKİYE'DEN İLK DENEYİM	P9
Fatma GÜNAY SUBAKUT DİC TABLOSU İLE TANI ALAN METASTATİK RCC OLGUSU	P10

OLGU BİLDİRİLERİ

Atike Gökçen DEMİRAY METASTATİK RENAL SARKOMOTOID KARSİNOM TANILI GENÇ HASTADA NİVOLUMAB İLE UZUN SÜRELİ SAĞKALIM	O1
Canan KARAN KÜÇÜK HÜCRELİ PROSTAT KARSİNOMU	O2
Esin OKTAY METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE LUTESYUM-177 TEDAVİSİ	O3
Ali Caner ÖZDÖVER NİVOLUMAB SONRASI İMMUN TROMBOSİTOPENİ GELİŞEN GASTROİNTESTİNAL KANAMA İLE PREZENTE OLAN RENAL HÜCRELİ KARSİNOM	O4



SÖZEL BİLDİRİLERİ

Uzun dönem progresyonsuz sağkalıma sahip metastatik renal hücreli karsinomlu hastaların klinik ve patolojik karakteristik özellikleri

Oktaý H. Aktepe¹, Mustafa Erman¹

¹Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Ankara

Giriş

Her yıl USA’da 74.000 yeni tanı Renal Hücreli Karsinom (RHK) tespit edilmekte ve RHK nedeniyle 15.000 ölüm gerçekleşmektedir. Tanı anında RHK’ların %16’sı metastatik aşamada tespit edilmektedir. Metastatik renal hücreli karsinomun (mRHK) tedavisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve M-tor yolağının inhibisyonuna yoğunlaşmıştır (pazopanib, sunitinib, everolimus). Sunitinib ve Pazopanib mRHK tedavisinde birinci basamak tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu tedavilerin medyan progresyonsuz sağkalımı (PSK) sunitinib için 9-11 ay, pazopanib için 9,2 aydır. Çalışmamızda >12 ay PSK’ya sahip tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü kullanılan uzun dönem yanıtı mRHK’lı hastalarının klinik ve patolojik karakteristik özellikleri incelendi.

Gereç-Yöntem

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Onkoloji Hastanesinde mRHK tanısı ile 01.01.2009-01.06.2019 arasında tedavi alan 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bazal demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri HÜTF Girişimsel olmayan Etik Kurul onayından sonra retrospektif olarak analiz edilmiştir. ≤12 ay PSK’ya sahip hastalar grup 1, >12 ay PSK’ya sahip hastalar grup 2 olarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın medyan yaşı 57 (30-80) ve %71’i erkek olarak değerlendirildi. Hastaların bazal karakteristik demografik bilgileri **Tablo 1**’de gösterilmiştir. Grup 2 hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) 28 kg/m² (20-39), grup 1 hastalarının 26 kg/m² (16-40) olarak değerlendirildi (p =0.015). Grup 2 hastaları daha çok IMDC iyi risk olarak değerlendirilirken, grup 1 hastaları orta risk olarak değerlendirilmiş olup, grup 2’de kötü riske sahip hasta incelenmedi. Her iki grupta da en çok incelenen RHK alt tipi olarak şeffaf hücreli tip bulundu. Grup 2 hastalarının medyan tümör boyutu [8 cm (4-18)], grup 1 hastalarından [10 cm (3-18)] daha düşük olarak saptandı (p=0.023). Sunitinib ve pazopanib kullanma açısından iki grupta anlamlı farklılık görülmedi (p=0.246).

Tablo 1: Hastaların bazal demografik karakteristik özellikleri

Demografik özellikler	Tüm hastalar n=100 (%100)	Grup 1 n=59 (%59)	Grup 2 n=41 (%41)	p değeri
Cinsiyet-Erkek (%)	71 (%71)	42 (%71,2)	29 (%70,7)	
Yaş*	57 (30-80)	54 (32-79)	57(30-80)	0.366
Vücut Kitle İndeksi* (kg/m ²)	26,45 (16,1-39,5)	26 (16-40)	28 (20-39)	0.015
Sigara içen (%)	58(%58)	36 (%61)	22 (%53)	0.51
Risk Grubu (%)				
İyi risk	30 (%30)	3 (%5,1)	27 (%65,8)	<0.001
Orta risk	52 (%52)	38 (%64,4)	14 (%34,2)	
Kötü Risk	18 (%18)	18 (%30,5)	-	
Tümör Boyutu*	9,3 (3-18)	10 (3-18)	8 (4-18)	0.023
Altıtip (%)				
Şeffaf	71(%71)	41 (%69,5)	30 (%73,2)	0.84
Papiller	14 (%14)	10 (%16,9)	4 (%9,8)	
Kromofob	3 (%3)	2 (%3,4)	1 (%2,4)	
Sarkomatoid	1 (%1)	1(%1,7)	-	
Mixt	8(%8)	3 (%5,1)	5 (%12,2)	
Diğer**	3 (%3)	2 (%3,4)	1(%2,4)	
Metastatik bölge sayısı (%)				
1-2	90 (%90)	54 (%91,5)	36 (%87,8)	0.55
3-4-5	10 (%10)	5 (%8,5)	5 (%12,2)	
Fuhrman Grade (%)				
1	6 (%6)	2 (%3,4)	4 (%9,8)	0.005
2	28 (%28)	11 (%18,6)	17(%41,5)	
3	34 (%28)	23 (%39)	11 (%26,8)	
4	32 (%32)	23 (%39)	9 (%22)	
Tedavi (%)				
Pazopanib	54 (%54)	29 (%49,2)	25 (%61)	0.246
sunitinib	46 (%46)	30 (%50,8)	16 (%39)	
Progyesyonsuz sağkalım* (gün)	266 (60-1323)	190 (60-365)	490 (390-1323)	

* Değerler median, minumum-maksimum olarak verilmiştir.

** Diğer kısmındaki tipler rabdoid ve translokasyon tiplerinden oluşmaktadır.

Sonuçlar-Tartışma

mRHK hastalarının prognozunu belirlemek için International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) ve the Memorial SloanKettering Cancer Center (MSKCC) criteria olarak iki model geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerine göre hastaya immunoterapi veya tirozin kinaz inhibitörleri verilmektedir. Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörlerine daha

uzun süre PSK yanıtı olan hastaların klinik-patolojik özellikleri incelendi. >12 ay PSK'ya sahip hastalar (grup 2), ≤12 ay PSK'ya sahip hastalara (grup 1) göre artmış VKİ'ye ve daha düşük tümör boyutu ve Fuhrman derecelerine sahiptir. Grup 2 hastalar IMDC risk grubu olarak daha çok iyi risk, grup 1 hastalar orta risk olarak değerlendirildi. mRHK tedavisinde kullanılan tedavilere yanıt heterojenitesinden dolayı daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik renal hücreli karsinom, Progyesyonsuz sağkalım, Tirozin Kinaz inhibitörü

ABİRETERON VE ENZALUTAMİD ALAN METASTATİK KASTASYON REZİSTAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşe Demirci¹, Cemil Bilir¹, Deniz Gül², İ.Vedat Bayoğlu¹, İlhan Hacıbekiroğlu¹

1 Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya

2 Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya

Amaç: Metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinde (mKRPK) kullanmaya başladığımız androjen sentez inhibitörü abireteron ve ikinci jenerasyon bir antiandrojen olan enzalutamid alan hastalarımızın hasta karakteristikleri, etkinlik ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Merkezimizde 2013-2019 yılları arasında takipli toplam 42 mKRPK tanılı abireteron ve/veya enzalutamid alan hastaların dosyası geriye dönük incelendi. Hastaların demografik, klinikopatolojik bilgileri ve sağkalım verileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 74,5±6,9 (aralık:55-87) idi, %35,2'sinde (n=15) hipertansiyon, %28'inde (n=12) kardiyak hastalık, %28'inde (n=12) diyabetes mellitus ve %2,4'ünde (n=1) nörolojik hastalık öyküsü vardı. Sigara içenlerin oranı %16,7 (n=7) olarak bulundu. Hepsinin histopatolojik alt tipi prostatik adenokarsinom idi. 1 hastanın patolojisi taşlı yüzük hücreli adenokarsinom idi. Gleason skoru medyanı 9 idi. (Abireteron ve enzalutamid alan hasta özellikleri gruplara göre tablo 1'de özetlenmiştir). Bilateral orşiektomi geçiren 4 (%9,5), radikal prostatektomi geçiren 4 (%9,5) ve prostata radyoterapi alan 5 (%12) hasta vardı. Hastaların %52,4'ü (n=22) tanı anında metastatikti. Metastaz bölgelerine bakıldığında %91'i (n=38) kemik, %19'u (n=8) kemik metastazına ek olarak akciğer/karaciğer, sadece karaciğer %2,4 (n=1), sadece lenf nodu %4,8 (n=2), karaciğer ve akciğer metastazı %2,4 (n=1) olarak saptandı.

Hastaların %66,7'i (n=28) enzalutamid, %33,3'ü (n=14) abireteron almıştı (tablo 2). Enzalutamid alan hastalarda hastalık kontrol oranı (parsiyel yanıt+stabil yanıt) %84,6 iken abireteron alan hastalarda bu oran %61,5 idi (p=0,10). Hastalık kontrol oranı açısından ve PSA yanıtı açısından enzalutamid ve abireteron alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat özellikle PSA yanıtı açısından enzalutamid alanlarda rakamsal olarak bir üstünlük vardı. Hasta ve olay sayıları yeterli olmadığı için medyan değil ortalamalar verildi. Medyana ulaşamadığı için bakılan 24 aylık sağkalım abireteron kolunda %71 iken enzalutamid kolunda %84 bulundu fakat aradaki fark istatistiki anlamlı değildi (p=0,33).

Toksisiteler genel olarak literatür ile benzer özellikteydi. İlacın kesilmesini gerektiren toksisite 3 hastada görüldü. Enzalutamid alan 1 hastada 1. haftada alerjik reaksiyon, döküntü ve ödem, abireteron başlanan 2 hastadan birinde aşırı bulantı-kusma, diğerinde de 2. ayda aplastik anemi geliştiği için tedavileri sonlandırıldı.

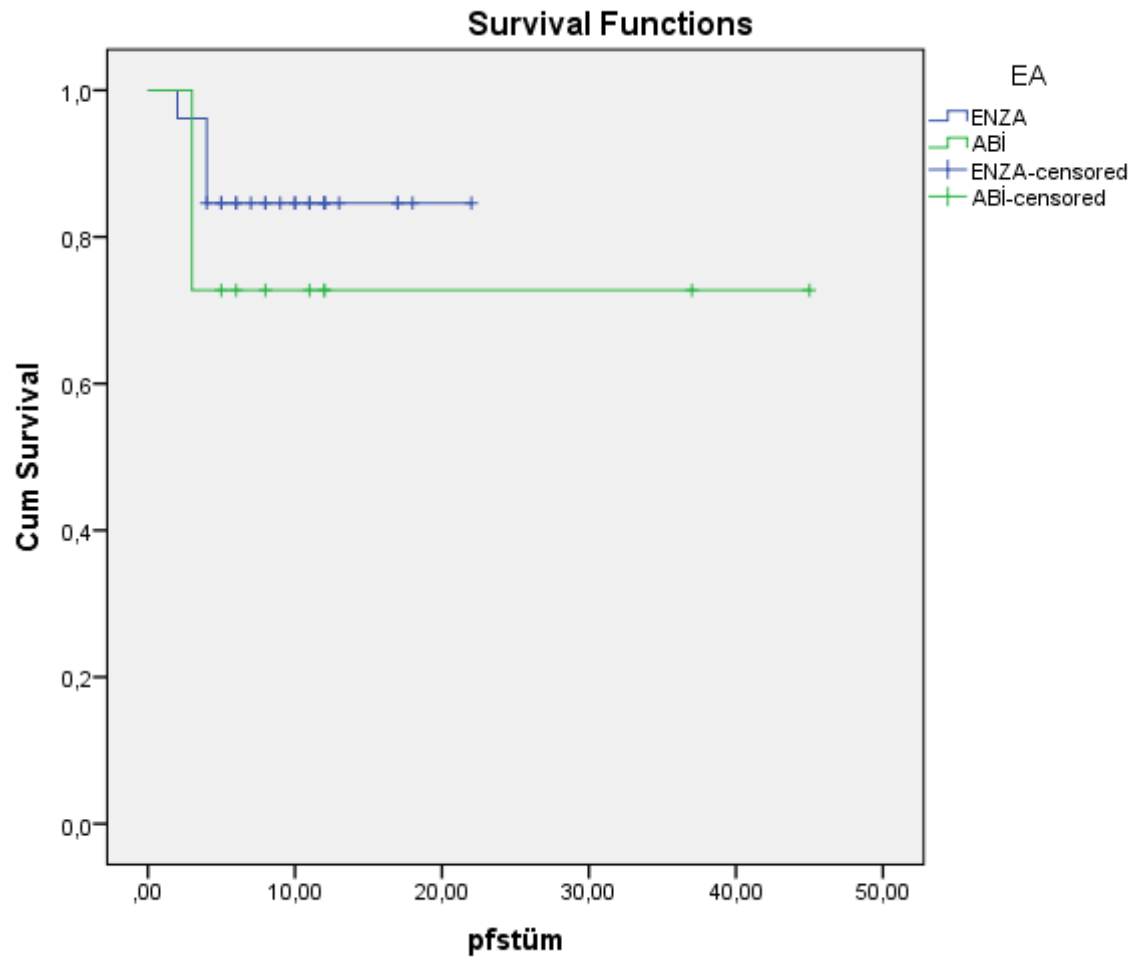
Tartışma ve sonuçlar: Enzalutamid alan hastaların takip süresinin daha kısa olması nedeniyle iki grubun progresyonsuz sağkalımları arasındaki sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,35$). Abireteron alan hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım değerleri literatüre göre daha yüksek saptanmıştır. Bu farkın nedeni hasta sayısının az olması ve yeterli progresyon/ölüm olmadığı için medyan değere ulaşılamamasına bağlanmıştır. Enzalutamid alan hastalarda istatistiksel olarak olmasa da rakamsal olarak bir PSA yanıtı üstünlüğü gösterilmiştir. mKRPK'li hastalarda abireteron ve enzalutamid sonuçlarının daha fazla hasta sayısı ile değerlendirildiği gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

Tablo1

	Enzalutamid n=28	Abireteron n=14	P değeri
Medyan yaş	75,5 (57-87)	76,5 (68-87)	P=0,53
Medyan PSA	95 ng/mL (1,9-1000)	47 ng/mL (0,02-4919)	P=0,75
Gleason			
≤7	4 (%14)	4 (%29)	P=0,17
≥8	24 (%86)	8 (%57)	
ECOG PS			
0-1	10 (%36)	8 (%57)	P=0,14
2	16 (%57)	6 (%43)	
3	2 (%7)	0	
Metastaz bölgeleri			
Visseral	6 (%22)	5 (%36)	P=0,26
Nonvisseral	22 (%78)	9 (%64)	

Tablo 2

	Enzalutamid n=28	Abirateron n=14	P değeri
Predosetaksel	13 (%46)	7 (%50)	P=0,82
Postdosetaksel	15 (%54)	7 (%50)	
PSA yanıtı			P=0,08
Var	20 (% 71)	7 (%50)	
Yok	6 (%21)	7 (%50)	
Bilinmeyen	2 (%8)		
Radyolojik yanıt			P=0,11
PR	4 (%14)	2 (%14)	
Stabil	18 (%64)	6 (%43)	
Progresyon	4 (%14)	5 (%36)	
Bilinmeyen	2 (%8)	1 (%7)	
Medyan takip süresi	11 ± 7,1 (0-28) ay	19,5 ± 14 (1-44) ay	P=0,13
Ortalama PFS	19.1 ± 1,3 (16,5-21,7) ay	33,5 ± 5,6 (22,4-44,6) ay	P=0,35
Predosetaksel PFS	ulaşılamadı	31 ± 8 ay	P=0,79
Postdosetaksel PFS	13,8 ± 1,7 ay	30 ± 6 ay	
Ortalama OS	20 ay	35 ay	P=0,24
Predosetaksel OS	22 ± 3 ay	38 ± 5 ay	P=0,48
Postdosetaksel OS	16 ± 1,8 ay	27 ± 5 ay	P=0,34



NONSEMINOMATÖZ TESTİS TÜMÖRLERİNDE NÜKSÜ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER

Oğur Karhan¹, Erkan Bilen¹, Nadiye Akdeniz¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı , Diyarbakır

Giriş: Testis tümörleri seminomatöz (%55) ve nonseminomatöz (%45) olarak iki ana grupta sınıflandırılır. Olguların yaklaşık %75'i klinik olarak evre 1 hasta olup sadece orşektomi ile kür sağlanabilmektedir, ancak evre 1 ve 2 hastaların hangilerinde nüks riskinin fazla olduğunu tespit etmek oldukça zordur. Cerrahi sonrasında adjuvan tedavi nüks riskini önemli ölçüde azaltmaktadır, ancak bir çok hastada bu yaklaşım gereksiz tedavilere ve bu tedavilere bağlı kısa ve uzun vadede komplikasyonlarına neden olmaktadır. Bu nedenle hastalık nüksünü predikte eden faktörlerin tespit edilmesi ve adjuvan tedavilerin bu faktörlere uygun olarak planlanması oldukça önem arz etmektedir.

Metaryal-metod: Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğimize ağustos 2006 ile aralık 2018 tarihleri arasında testis kanseri teşhisi ile başvuran 344 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. İncelenen dosyalarda nonseminomatöz testis kanseri 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hedefimiz evre I ve evre II hastalarda nüks riskini predikte edebilecek faktörlerin incelenmesi olarak belirlendi. Çalışmada SPSS Statistics 18 kullanıldı.

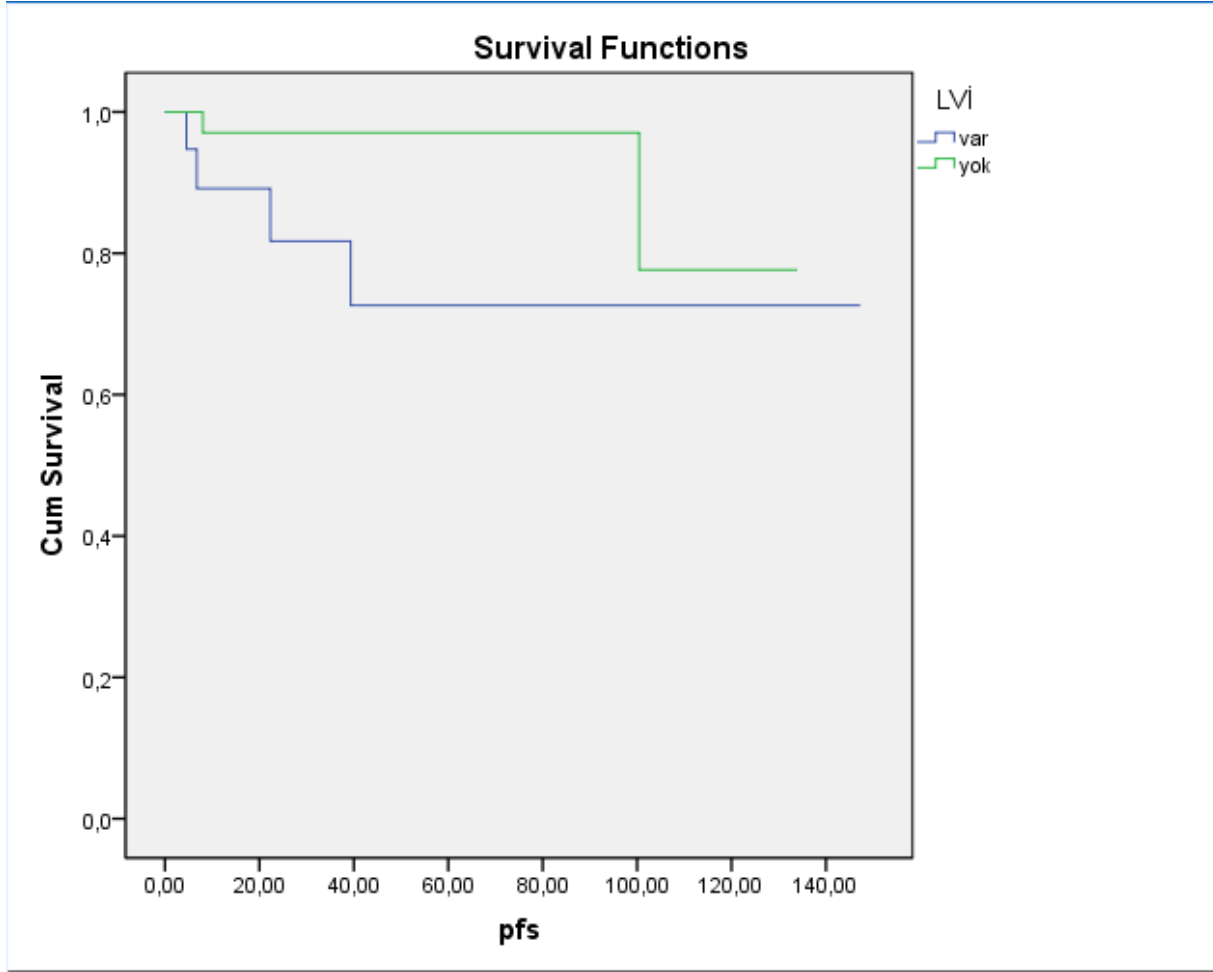
Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yılı idi. Hastaların 7'sinde (%11,3) lenfovasküler invazyon, 11'inde (%18,3) spermatik kord tutulumu, 17'inde (%28,3) tunika albuginea tutulumu, 13'ünde (%21,6) ise rete testis tutulumu mevcut idi, hastaların 35'sinde (%58,3) embriyonel karsinom predominansı mevcuttu. Ortalama tümör çapı 4,4 cm idi. Hastaların 39'i (%65,0) evre I, 18'u (%30,0) evre II hastalığa ve 3 (%5) hastada evre 3 hastalığa sahip idi. Kemoterapi rejimi olarak 49 (%81,7) hasta BEP protokolu, 11(%18,3) hasta aktif izlem ile takip edildi. Toplam 7 hasta nüks etmişti. Evre I hastalarda LDH 201 U/L, evre II hastalarda 229 U/L olarak saptandı (p:0.006). Lenfovasküler invazyonu (LVİ) ile PFS arasında yapılan değerlendirmede LVİ olan hastalarda PFS daha kötü olarak saptandı(p:0.037) (şekil 1) Tümör çapı, rete testis tutulumu, embriyonel karsinom predominans, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve tümör markır düzeyi ile rekürrens arasında ilişki değerlendirildi. Söz konusu parametreler ile nüks arasında anlamlı ilişki izlenmedi

Tartışma ve sonuç: Orşektomi sonrası izleme alınan hastalarda rekürrens için en önemli risk faktörleri LVI, embriyonel karsinom predominansı ve patolojik T3-T4 tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinde hiç birinin olmaması durumunda hastalık düşük riskli kabul edilir ve nüksü riski %10 ile 14 arasında değişmekte. Her hangi bir risk faktörü mevcudiyetinde hastalık riski %40 ile 55 kadar yükselmekte. Danimarka kökenli bir çalışmada hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda nüks riski %12, LVI pozitifliğinde %18, embriyonel predominant olgularda %29 tespit edilmiştir, ancak olguların % 44 de patoloji raporunda LVI durumu belirtilmez iken LVI pozitifliği sadece %14 olguda gösterilebilinmiş. Biz tanımlanan bu riski faktörlerini ve ek olarak tümör çapı, rete testis tutulumu, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve tümör markır düzeyi ile rekürrens riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. LVİ olan hastaların PFS süresi LVİ olmayanlara göre daha az olarak saptandı ayrıca evre II tümörlerde LDH oranı evre I tümörlere göre daha fazla olarak bulundu.

Sonuç olarak; Nonseminomatöz germ hücreli testis tümörlerinde nüks riskini predikte edebilecek faktörlere yönelik kendi merkezimize ait gerçek yaşam verilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda tümör çapı, rete testis tutulumu,embriyonel karsinom predominans,spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve tümör markır düzeyi ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. LVİ olan hastaların PFS süresi LVİ olmayanlara göre daha az olarak saptandı.

şekil -1



ERKEN EVRE SEMİNOM HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yasin Sezgin¹, Senar Ebinç¹, Zuhat Uraçlı¹

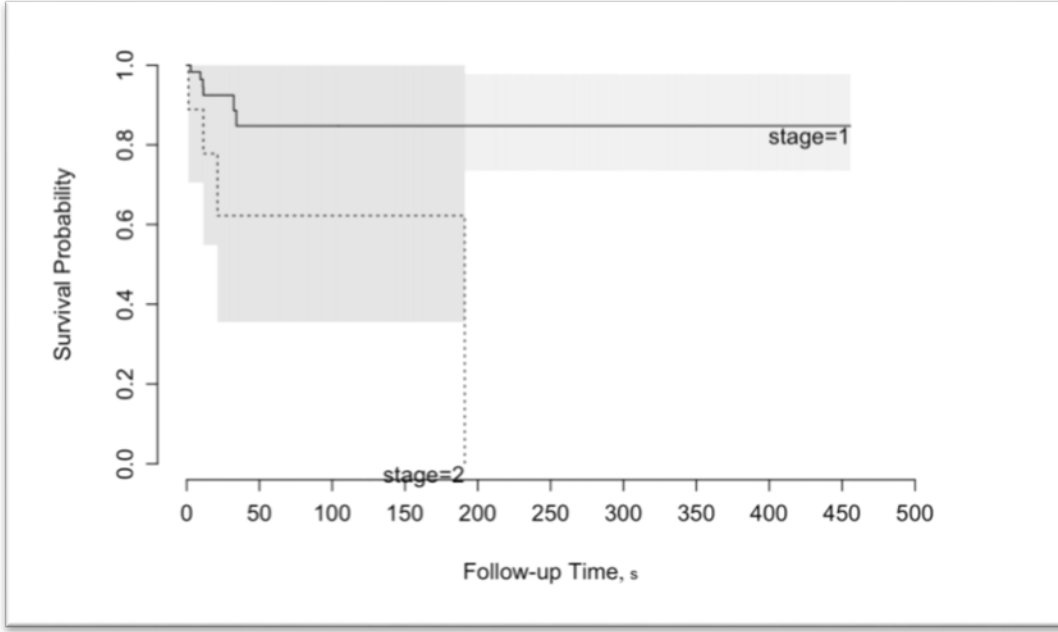
¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır.

Giriş-Amaç: Germ hücreli testis tümörleri seminomatöz ve non-seminomatöz testis tümörleri olarak iki gruptan meydana gelmektedir. Cerrahi olarak orşiektomi yapılmış erken evre seminom hastalarında mükemmel bir prognoz gözlenir. Seminom hastaları metastatik evrede olsa bile yaklaşık olarak %50 kür şansı mevcuttur. Bu nedenle özellikle risk faktörü taşımayan erken evre seminom hastaları aktif izlem ile takip edilebilir. Aktif izlemdeki temel amaç; cerrahi orşiektomi sonrası hiçbir şekilde nüks etmeyecek olan %85 hastayı doğru olarak tespit etmek ve o hastaları gereksiz tedaviden ve kemoterapinin yan etkilerinden korumaktır. Risk faktörü taşıyan hastalar karboplatin veya BEP kürü gibi kemoterapi protokolleri ile tedavi edilebilmektedir.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi onkoloji kliniğimizde ağustos 2006 ile aralık 2018 tarihleri arasında testis kanseri teşhisi konulmuş olan 344 hasta dosyası retropektif olarak incelendi. Taranan dosyalarda evre 1 ve 2 seminom olan 70 hasta çalışmaya dahil edilerek incelendi. Çalışmadaki amacımız erken evre seminom hastalarında prognoz üzerinde etkili olan faktörler, nüksü gösteren bir prediktif değer olup olmadığının araştırılması olarak belirlendi. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Bulgular: çalışmamıza toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yıl idi. Hastaların 29'ünde (%41,4) lenfovasküler invazyon, 10'unda (%14,3) spermatik kord tutulumu, 23'ünde (%32,9) tunika albuginea tutulumu, 20'sinde (%28,6) ise rete testis tutulumu mevcut idi. Hastaların 61'i (%87,1) evre I ve 9'u (%12,9) evre II hastalığa sahip idi. Kemoterapi rejimi olarak 19 (%27,1) hasta BEP protokolu, 31(%44,3) hasta tek ajan karboplatin almış iken, 20 (%28,6) hastaya da izlem önerilmişti. Yapılan istatistiksel analizde hastalığın evresi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Toplamda nüks eden 10 yastanın 4'ü (%40) evre II'de olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.026) (Şekil-1). Diğer parametreler ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Şekil-1: Tümör evresi ile nüks arasındaki ilişki



Tartışma ve sonuç: Modern tedavi seçenekleri ile germ hücreli tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %95 civarındadır. Hastalığın evresi ve risk faktörlerinin varlığına göre tedavi stratejisi değişkenlik göstermektedir. Evre I seminom hastalarının %85'i sadece orşektomi ile tedavi edilebiliyorken hastaların bir kısmına tek ajan karboplatin tedavisi uygulanabilmektedir ve bu tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranı %82 civarındadır. evre II seminomda bleomisin, sisplatin, etoposid gibi kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır. Bu hastalarda rekürens riski evre I hastalara göre daha fazladır. Bizim de çalışmamızda evre II hastalıkta reküres sıklığı evre I hastalara göre daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler olan lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu, rete testis tutulumu ve rekürens arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi.

Sonuç olarak; germ hücreli tümörlerde evre de tümör reküresini predikte edecek faktörler arasında yer almaktadır. Hastanın aldığı tedavi ve tümörün diğer özellikleri ile rekürens arasında anlamlı bulgu izlemedik. Daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Metastatik Prostat Kanserinde Tek Merkez Post-Dosetaksel Abirateron Deneyimi

Ahmet Bilgehan Şahin¹, Birol Ocak¹, Burcu Caner¹, Sibel Oyucu Orhan¹, Hikmet Öztop, Adem Deligönül¹, Erdem Çubukçu¹, Türkkkan Evrensel¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, BURSA

Amaç

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında dosetaksel sonrası abirateron asetatin (AA) etkinliği ve sağkalım verilerimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde AA raporu çıkarılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Post-dosetaksel AA kullanan hastaların dosyaları incelendi. Hastaların ortalama yaşları, gleason skorları, dosetaksel PFS süreleri, metastaz durumları AA başlangıç PSA'ları, AA kullanım süreleri, PFS, OS ve ilaç kullanım süreleri, ortalama takip süreleri ve yan etkileri değerlendirildi. SPSS 22 ile analiz yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anı ortalama yaşı $65,2 \pm 6,7$ 'di. Hastaların bir tanesinin Gleason skoru 7'nin altındayken altı hastanın skoru 7, diğer hastaların ise 7 üzerindiydi. İlk tanı anında %62,5 hastada de novo metastatik hastalık saptandı. Tanı anı non-metastatik olan hastaların %75'i yüksek riskliydi. Hastaların metastatik hastalık saptanma anında ortalama yaşı $66,0 \pm 7,4$ yılken medyan PSA düzeyi 94,6 (4,4-100000) idi. Metastaz anında %18,7'sinde visceral metastaz saptanırken diğerlerinde lenf nodu ve kemik metastazları vardı. Hastaların medyan takip süreleri 48,8 ay (17,5-137,3) idi. Hastaların dosetaksel ile PFS 8,0 (CI: 6,8;9,2) ay olarak saptandı. AA başlama anı ortalama yaşı $67,8 \pm 7,2$ aydı. AA başlama anında tüm hastalar kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) olarak değerlendirildi. AA alırken 2 hastada tedaviye yan etki nedeniyle devam edilemedi. Sekiz hasta da AA alırken ex oldu. On altı hastada PSA ve/veya radyolojik olarak progresyon saptandı. AA'nın PFS'i 8,9 (CI: 6,2;11,5) ay olarak saptandı. Visceral ve non-visceral gruplar arasında fark saptanmadı. Hastaların metastatik olduktan sonra OS 43,0 (CI: 35,4;50,6) aydı.

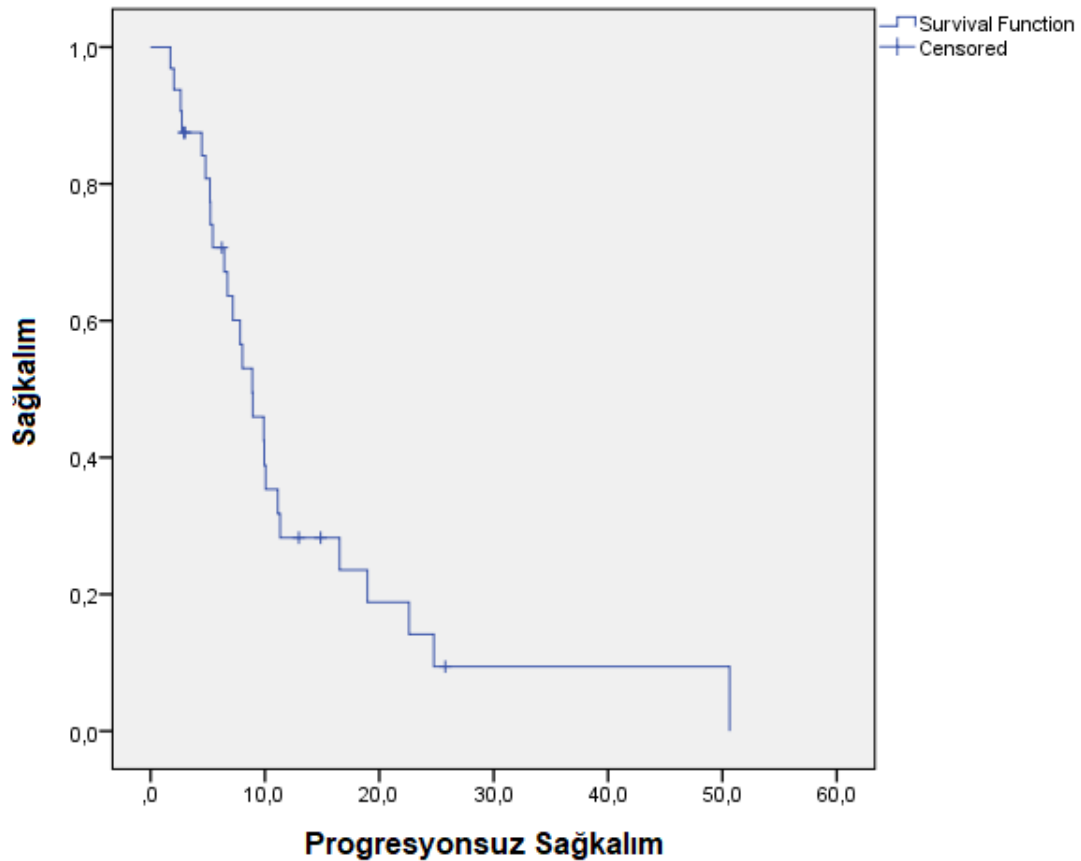
Tartışma ve Sonuç

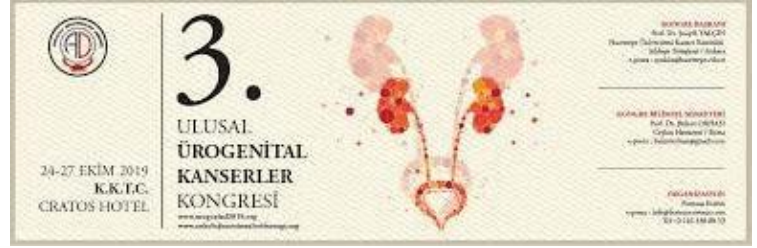
Metastatik prostat kanseri tedavisinde ADT ile medyan progresyonsuz sağkalım 20 ay civarında olup, progresyon geliştiğinde KDPK tedavi seçenekleri dosetaksel, abirateron, enzalutamid, kabazitakseldir. Abirateron, 17,20-liyaz ve 17-alfa-hidroksilaz inhibisyonu ile androjen sentezini bloke eden hormonal ajandır. KDPK tedavisinde dosetaksel öncesi ya da sonrası kullanılabilir. Dosetaksel sonrası kullanımında etkinliği COU-AA-301 çalışmasında gösterilmiştir. Abirateron, placebo ile karşılaştırıldığında ölüm riskinde %35,4 azalma, 15,8 ay genel sağkalım, PSA progresyonuna kadar geçen süre 8,5 ay, medyan radyolojik PFS 5,6 ay, iskelet ile ilişkili olaylara kadar geçen süre 9,9 ay ile tüm hedeflerde üstünlük sağlamıştır. Çalışmamızda survi analizleri literatürle uyumludur. Gerçek yaşam verileri için daha fazla hasta sayısı ile büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo: Hastaların demografik verileri ve tedavi özellikleri

Tanı Yaşı; mean $\pm$ SD		65,2 $\pm$ 6,7	
Gleason Skor	≤ 7	1	(%3,1)
	7	6	(%18,7)
	≥ 8	22	(%68,8)
	Bilinmiyor	3	(%9,6)
Tanı Anı	Non-Metastatik hastalık	12	(%37,5)
	De Novo Metastatik Hastalık	20	(%62,5)
Non-Metastatik Risk Grubu	Orta Risk	3	(%25,0)
	Yüksek Risk	9	(%75,0)
Metastatik Hastalık Yaşı; mean $\pm$ SD		66,0 $\pm$ 7,4	
Metastatik Hastalıkta PSA; median (min-max)		94,6 (4,4 – 100000)	
Metastaz Yeri	Viseral	6	(%18,7)
	Non-Viseral	26	(%81,3)
Abirateron Başlama Yaşı		67,8 $\pm$ 7,2	
Abirateron Altında Progresyon (PSA; Radyolojik veya ölüm)	Var	26	(%81,3)
	Yok	6	(%18,7)
Mevcut durum	Ex	25	(%78,1)
	Yaşıyor	7	(%21,9)

Şekil: Abirateron asetatin progresyonsuz sağkalım grafiği





Serviks Kanseri Kemoterapisi

Dr. Vildan Kayku

İstanbul Aydın Üniversitesi
VM Medicalpark Florya Hastanesi
İstanbul
24/10/2019

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial

Sudeep Gupta, Amita Maheshwari, Pallavi Parab, Umesh Mahantshetty, Rohini Hawaldar, Supriya Sastri (Chopra), Rajendra Kerkar, Reena Engineer, Hemant Tongaonkar, Jaya Ghosh, Seema Gulia, Neha Kumar, T. Surappa Shylasree, Renuka Gawade, Yogesh Kembhavi, Madhuri Gaikar, Santosh Menon, Meenakshi Thakur, Shyam Shrivastava, and Rajendra Badwe

A B S T R A C T

Purpose

We compared the efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus standard cisplatin-based chemoradiation in patients with locally advanced squamous cervical cancer.

Patients and Methods

This was a single-center, phase III, randomized controlled trial ([ClinicalTrials.gov](#) identifier: NCT00193739). Eligible patients were between 18 and 65 years old and had stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer. They were randomly assigned, after stratification by stage, to receive either three cycles of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and carboplatin once every 3 weeks followed by radical hysterectomy or standard radiotherapy with concomitant cisplatin once every week for 5 weeks. Patients in the neoadjuvant group received postoperative adjuvant radiation or concomitant chemotherapy and radiotherapy, if indicated. The primary end point was disease-free survival (DFS), defined as survival without relapse or death related to cancer, and secondary end points included overall survival and toxicity.

Results

Between September 2003 and February 2015, 635 patients were randomly assigned, of whom 633 (316 patients in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group and 317 patients in the concomitant chemoradiation group) were included in the final analysis, with a median follow-up time of 58.5 months. The 5-year DFS in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group was 69.3% compared with 76.7% in the concomitant chemoradiation group (hazard ratio, 1.38; 95% CI, 1.02 to 1.87; $P = .038$), whereas the corresponding 5-year OS rates were 75.4% and 74.7%, respectively (hazard ratio, 1.025; 95% CI, 0.752 to 1.398; $P = .87$). The delayed toxicities at 24 months or later after treatment completion in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group versus the concomitant chemoradiation group were rectal (2.2% ν 3.5%, respectively), bladder (1.6% ν 3.5%, respectively), and vaginal (12.0% ν 25.6%, respectively).

Conclusion

Cisplatin-based concomitant chemoradiation resulted in superior DFS compared with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer.

3. Ulusal Ürojenital Kanserler Kongresi
24-27 Ekim 2019 / Cratos Hotel K.K.T.C

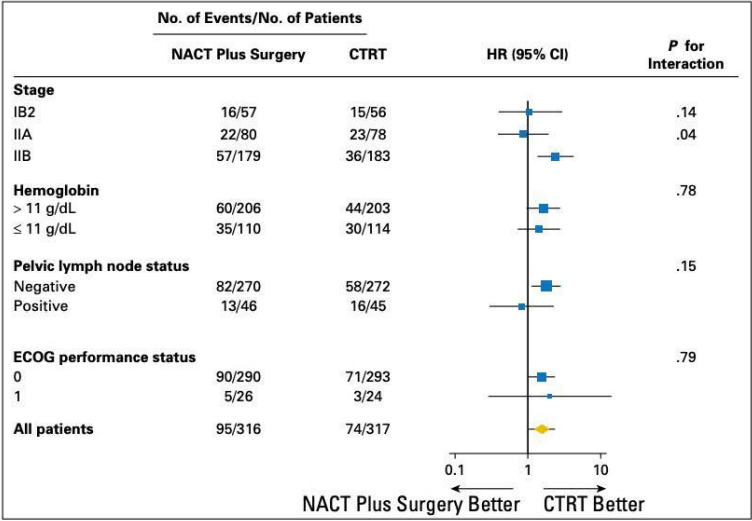
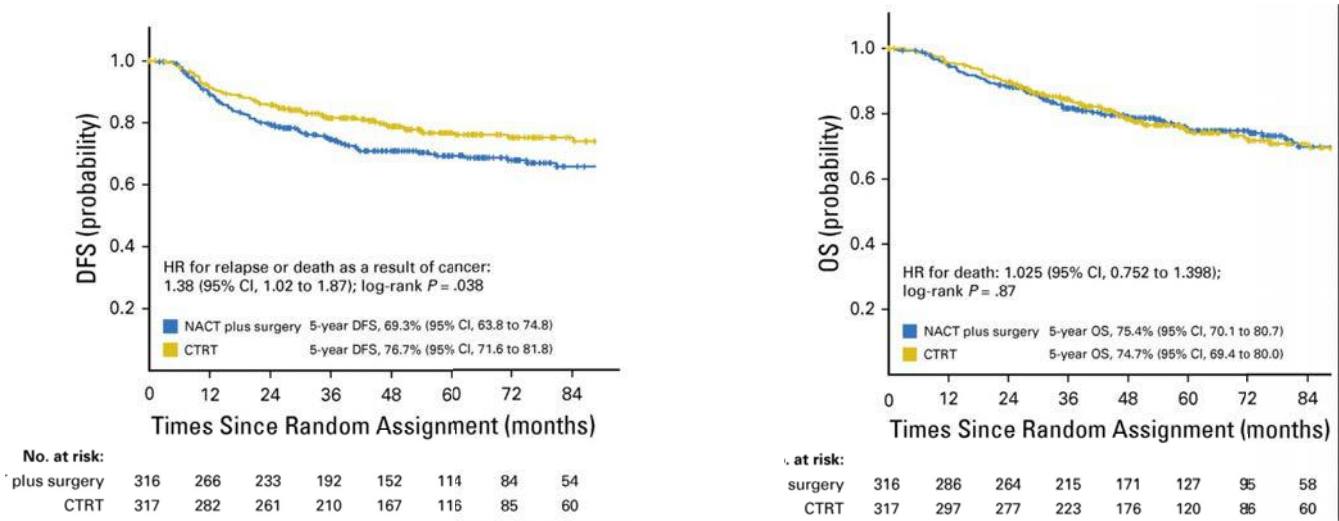


Fig 3. Disease-free survival (DFS) of subgroups. P values are for the interaction term from a model with study arm, the subgroup variable, and arm $\times$ subgroup interaction term. DFS hazard ratios are indicated by diamonds, and 95% CIs are indicated by the crossing horizontal lines. Diamond size is proportional to each patient subgroup population size. All hazard ratios (HR) are unadjusted. CTRT, concomitant chemoradiation; NACT, neoadjuvant chemotherapy.

- Tek başına konkomitan kemoradyoterapi uygulaması, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulamasına göre DFS anlamıda daha üstün, OS de fark yok. Ancak radyoterapiye erişimin mümkün olmadığı bölgelerde neoadjuvan kemoterapi, ardından cerrahi seçeneği uygulanabilir.

Adjuvan Kemoterapi

Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix

Alfonso Dueñas-González, Juan J. Zarbá, Firuza Patel, Juan C. Alcedo, Semir Beslija, Luis Casanova, Pittayapoom Pattaranutaporn, Shahid Hameed, Julie M. Blair, Helen Barraclough, and Mauro Orlando

See accompanying editorial on page 1654

A B S T R A C T

Purpose

To determine whether addition of gemcitabine to concurrent cisplatin chemoradiotherapy and as adjuvant chemotherapy with cisplatin improves progression-free survival (PFS) at 3 years compared with current standard of care in locally advanced cervical cancer.

Patients and Methods

Eligible chemotherapy- and radiotherapy-naïve patients with stage IIB to IVA disease and Karnofsky performance score ≥ 70 were randomly assigned to arm A (cisplatin 40 mg/m² and gemcitabine 125 mg/m² weekly for 6 weeks with concurrent external-beam radiotherapy [XRT] 50.4 Gy in 28 fractions, followed by brachytherapy [BCT] 30 to 35 Gy in 96 hours, and then two adjuvant 21-day cycles of cisplatin, 50 mg/m² on day 1, plus gemcitabine, 1,000 mg/m² on days 1 and 8) or to arm B (cisplatin and concurrent XRT followed by BCT only; dosing same as for arm A).

Results

Between May 2002 and March 2004, 515 patients were enrolled (arm A, n = 259; arm B, n = 256). PFS at 3 years was significantly improved in arm A versus arm B (74.4% v 65.0%, respectively; $P = .029$), as were overall PFS (log-rank $P = .0227$; hazard ratio [HR], 0.68; 95% CI, 0.49 to 0.95), overall survival (log-rank $P = .0224$; HR, 0.68; 95% CI, 0.49 to 0.95), and time to progressive disease (log-rank $P = .0012$; HR, 0.54; 95% CI, 0.37 to 0.79). Grade 3 and 4 toxicities were frequent in arm A than in arm B (86.5% v 46.3%, respectively; $P < .001$), including two possibly related to treatment toxicity in arm A.

Conclusion

Gemcitabine plus cisplatin chemoradiotherapy followed by BCT and adjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy improved survival outcomes with increased but clinically manageable toxicity compared with standard treatment.

J Clin Oncol 29:1678-1685. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

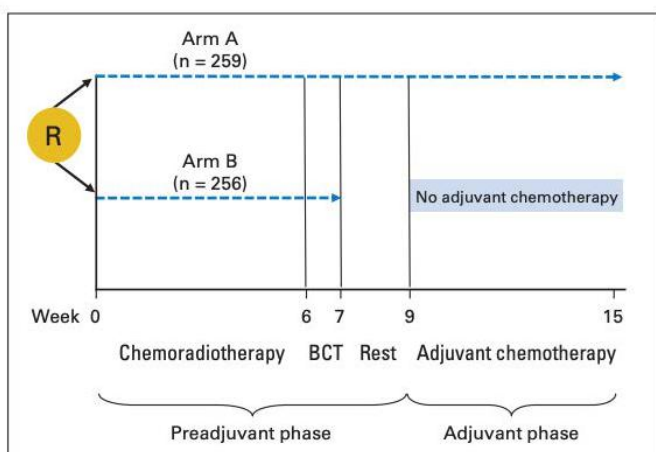


Fig 2. Study treatment schedule. Arm A treatment consisted of gemcitabine plus cisplatin chemoradiotherapy for 6 weeks. Arm B treatment consisted of cisplatin chemoradiotherapy for 6 weeks. All patients received 28 fractions of 1.8 Gy per day, 5 days per week, over the 6 weeks of chemoradiotherapy. After chemoradiotherapy, all patients were scheduled to receive 30 to 35 Gy of brachytherapy (BCT) in week 7. After BCT and a subsequent 2-week rest period, patients randomly assigned to arm A received adjuvant chemotherapy (cisplatin 50 mg/m² on day 1 plus gemcitabine 1,000 mg/m² on days 1 and 8, every 3 weeks for two cycles). R, random assignment.

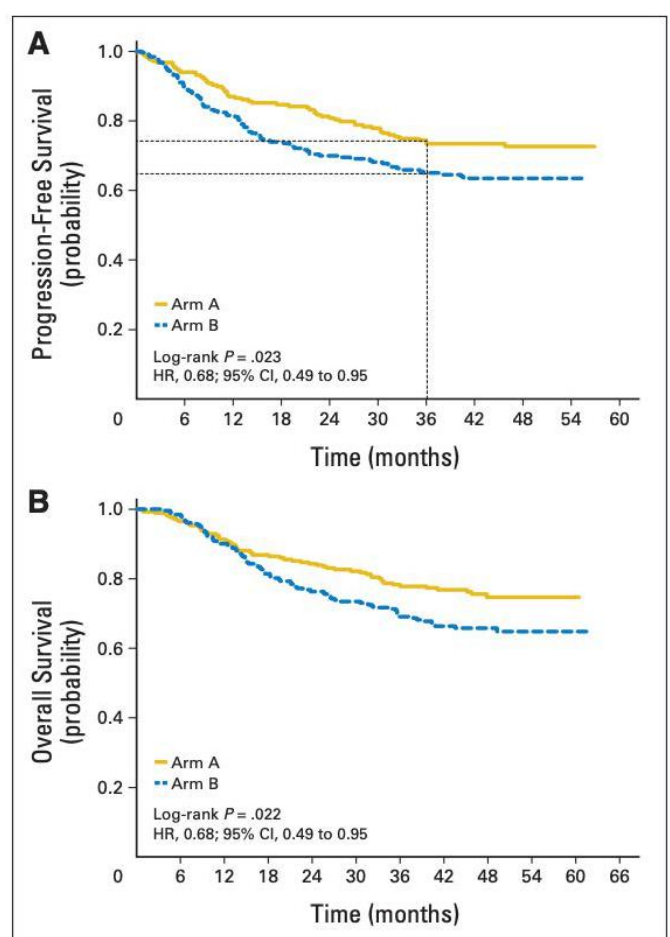


Fig 3. Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival for patients who were randomly assigned to arm A or arm B. PFS at 3 years is shown by the dotted black lines and was 74.4% for arm A and 65.0% for arm B ($P = .029$). HR, hazard ratio.

Table 3. Acute Toxicities Related to Study Drug																				
Toxicity	Arm A (n = 260)										Arm B (n = 255)									
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Neutropenia	47	18.1	13	5.0	67	25.8	117	45.0	16	6.2	178	69.8	11	4.3	51	20.0	13	5.1	2	0.8
Diarrhea	93	35.8	46	17.7	75	28.8	46	17.7	0	0.0	124	48.6	70	27.5	49	19.2	12	4.7	0	0.0
Nausea	96	36.9	57	21.9	96	36.9	10	3.8	1	0.4	100	39.2	90	35.3	58	22.7	7	2.7	0	0.0
Anemia	108	41.5	35	13.5	93	35.8	20	7.7	4	1.5	164	64.3	42	16.5	44	17.3	4	1.6	1	0.4
Vomiting	111	42.7	31	11.9	98	37.7	20	7.7	0	0.0	132	51.8	52	20.4	64	25.1	6	2.4	1	0.4
Fatigue	155	59.6	34	13.1	61	23.5	8	3.1	2	0.8	193	75.7	30	11.8	28	11.0	4	1.6	0	0.0
Radiation dermatitis	186	71.5	18	6.9	27	10.4	29	11.2	0	0.0	188	73.7	23	9.0	17	6.7	27	10.6	0	0.0
Thrombocytopenia	186	71.5	42	16.2	16	6.2	14	5.4	2	0.8	226	88.6	23	9.0	3	1.2	3	1.2	0	0.0
Abdominal pain/ cramping	190	73.1	38	14.6	25	9.6	7	2.7	0	0.0	215	84.3	32	12.5	7	2.7	1	0.4	0	0.0
Anorexia	213	81.9	27	10.4	19	7.3	1	0.4	0	0.0	218	85.5	25	9.8	12	4.7	0	0.0	0	0.0
Proctitis	222	85.4	14	5.4	15	5.8	7	2.7	2	0.8	234	91.8	16	6.3	4	1.6	1	0.4	0	0.0
AST	240	92.3	14	5.4	4	1.5	2	0.8	0	0.0	253	99.2	2	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT	243	93.5	10	3.8	5	1.9	2	0.8	0	0.0	251	98.4	3	1.2	1	0.4	0	0.0	0	0.0
Creatinine	251	96.5	4	1.5	1	0.4	4	1.5	0	0.0	253	99.2	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.4
Febrile neutropenia	253	97.3	1	0.4	0	0.0	4	1.5	2	0.8	254	99.6	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
NOTE. Some patients had more than one adverse effect. Other grade 3 and 4 adverse effects for both treatment arms are listed in the Data Supplement. Because of rounding, not all percentages add up to 100%. Toxicity was measured weekly while on study and again 30 days after last study treatment. Dose adjustments for toxicity are described in the Data Supplement. Arm A treatment consisted of gemcitabine plus cisplatin with concurrent radiation therapy, followed by brachytherapy, and then by adjuvant gemcitabine and cisplatin. Arm B treatment consisted of cisplatin with concurrent radiation therapy, followed by brachytherapy and no adjuvant chemotherapy.																				

- Kemoterapi kolunda daha fazla grad 3-4 toksisite görülmüş
- Daha iyi PFS ve OS elde edilmiş olmasına karşın PFS ve OS deki bu farkın kemoradyoterapiye mi yoksa adjuvan kemoterapiye mi bağlı olduğu bilinmediği için adjuvan kemoterapi rutinde önerilmiyor.

Standart Tedavi

Table 1 Current standard-of-care treatment ⁴⁰	
FIGO stage	Recommended treatment
IA1 and IA2	Type II radical hysterectomy+pelvic lymph node dissection
IB1 and IIA1	Type III radical hysterectomy+pelvic lymph node dissection
IB2 and IIA2	Pelvic EBRT+brachytherapy+cisplatin-based concurrent chemotherapy
IIB to IVA	Pelvic EBRT+brachytherapy+cisplatin-based concurrent chemotherapy±EBRT to para-aortic nodes
IVB or recurrent disease not amenable to local therapy	Paclitaxel+cisplatin+bevacizumab Paclitaxel+cisplatin Paclitaxel+topotecan+bevacizumab Paclitaxel+topotecan Paclitaxel+carboplatin

Metastatik Hastalık Sistemik Kemoterapi Tedavisi

- Küratif tedavi nadiren mümkün (izole uzak metastazı olan, lokal tedavilerin yapılabildiği nadir bazı vakalar)
- Amaç semptom palyasyonu ve yaşam kalitesinde artış
- Sisplatin (50 mg/m², 3 haftada bir) son 20 yıldır, en yaygın kullanılan, en aktif ve standart tek tedavi seçeneği idi (GOG26; RR: %20, m PFS: 2,8-3,2 ay, OS: 6,2-8,0 ay)

BİRİNCİ SIRA TEDAVİ

Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study

David H. Moore, John A. Blessing, Richard P. McQuellon, Howard T. Thaler, David Cella, Jo Benda, David S. Miller, George Olt, Stephanie King, John F. Boggess, and Thomas F. Rocereto

A B S T R A C T

Purpose

To determine whether cisplatin plus paclitaxel (C+P) improved response rate, progression-free survival (PFS), or survival compared with cisplatin alone in patients with stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix.

Patients and Methods

Eligible patients with measurable disease, performance status (PS) 0 to 2, and adequate hematologic, hepatic, and renal function received either cisplatin 50 mg/m² or C+P (cisplatin 50 mg/m² plus paclitaxel 135 mg/m²) every 3 weeks for six cycles. Tumor measurements and quality-of-life (QOL) assessments were obtained before each treatment cycle.

Results

Of 280 patients entered, 6% were ineligible. Among 264 eligible patients, 134 received cisplatin and 130 received C+P. Groups were well matched with respect to age, ethnicity, PS, tumor grade, disease site, and number of cycles received. The majority of all patients had prior radiation therapy (cisplatin, 91%; C+P, 91%). Objective responses occurred in 19% (6% complete plus 13% partial) of patients receiving cisplatin versus 36% (15% complete plus 21% partial) receiving C+P ($P = .002$). The median PFS was 2.8 and 4.8 months, respectively, for cisplatin versus C+P ($P < .001$). There was no difference in median survival (8.8 months vs 9.7 months). Grade 3 to 4 anemia and neutropenia were more common in the combination arm. There was no significant difference in QOL scores, although a disproportionate number of patients (cisplatin, $n = 50$; C+P, $n = 33$) dropped out of the QOL component, presumably because of increasing disease, deteriorating health status, or early death.

Conclusion

C+P is superior to cisplatin alone with respect to response rate and PFS with sustained QOL.



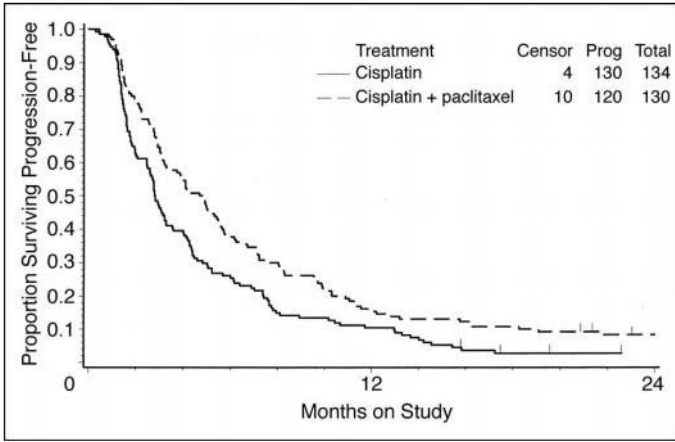


Fig 1. Progression-free survival by treatment group. Prog, progression.

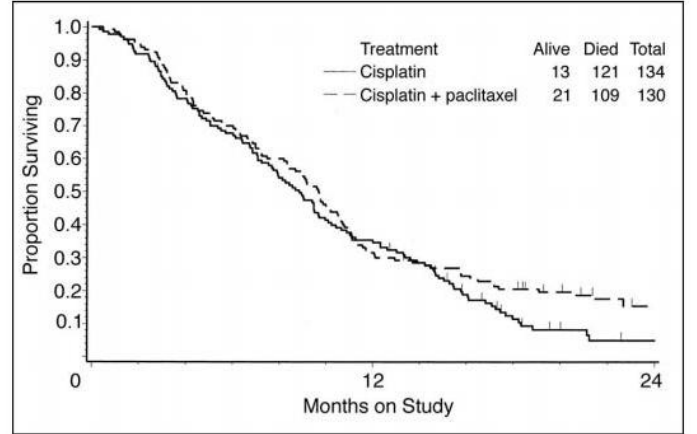


Fig 2. Survival by treatment group.

Sisplatin-paklitaksel kombinasyon kolunda daha yüksek ORR (%19 vs %36) ve PFS (2.8 vs 4.8 ay) , ancak OS farkı yok.

Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study

Harry J. Long III, Brian N. Bundy, Edward C. Grendys Jr, Jo Ann Benda, D. Scott McMeekin, Joel Sorosky, David S. Miller, Lynne A. Eaton, and James V. Fiorica

A B S T R A C T

Purpose

On the basis of reported activity of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) or topotecan plus cisplatin in advanced cervix cancer, we undertook a randomized trial comparing these combinations versus cisplatin alone, to determine whether survival is improved with either combination compared with cisplatin alone, and to compare toxicities and quality of life (QOL) among the regimens.

Patients and Methods

Eligible patients were randomly allocated to receive cisplatin 50 mg/m² every 3 weeks (CPT); cisplatin 50 mg/m² day 1 plus topotecan 0.75 mg/m² days 1 to 3 every 3 weeks (CT); or methotrexate 30 mg/m² days 1, 15, and 22, vinblastine 3 mg/m² days 2, 15, and 22, doxorubicin 30 mg/m² day 2, and cisplatin 70 mg/m² day 2 every 4 weeks (MVAC). Survival was the primary end point; response rate and progression-free survival (PFS) were secondary end points. QOL data are reported separately.

Results

The MVAC arm was closed by the Data Safety Monitoring Board after four treatment-related deaths occurred among 63 patients, and is not included in this analysis. Two hundred ninety-four patients enrolled onto the remaining regimens: 146 to CPT and 147 to CT. Grade 3 to 4 hematologic toxicity was more common with CT. Patients receiving CT had statistically superior outcomes to those receiving CPT, with median overall survival of 9.4 and 6.5 months ($P = .017$), median PFS of 4.6 and 2.9 months ($P = .014$), and response rates of 27% and 13%, respectively.

Conclusion

This is the first randomized phase III trial to demonstrate a survival advantage for combination chemotherapy over cisplatin alone in advanced cervix cancer.

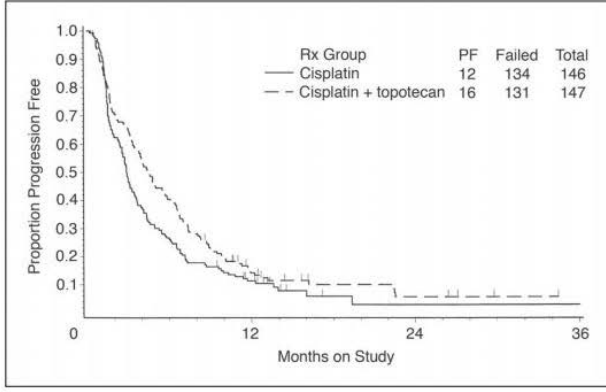


Fig 1. Progression-free (PF) survival by treatment group. Rx, drug treatment.

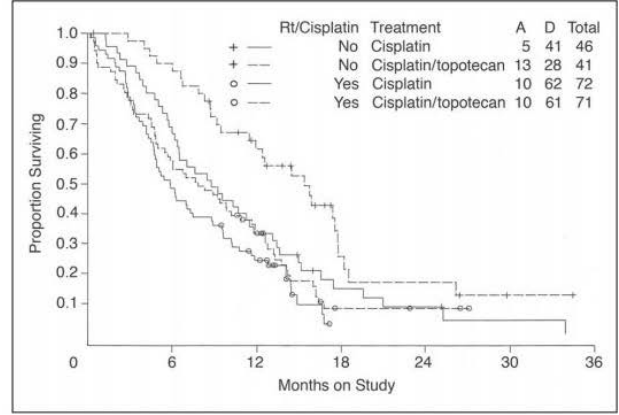


Fig 3. Survival of recurrent patients previously treated with cisplatin chemoradiotherapy by treatment group. A, alive; D, dead.

End point/Subgroup	CPT		CT	
	Median (months)	1st, 3rd Quartiles	Median (months)	1st, 3rd Quartiles
All patients				
PFS	2.9	1.4, 6.2	4.6	1.7, 8.7
Survival	6.5	4.1, 13.4	9.4	4.6, 16.0
Patients with prior cisplatin				
PFS	2.7	1.4, 5.2	3.8	1.2, 6.6
Survival	5.9	3.4, 11.8	7.9	3.2, 13.3
Patients without prior cisplatin				
PFS	3.2	1.5, 6.9	6.9	3.0, 11.9
Survival	8.8	5.4, 14.9	15.4	8.7, 18.2
Hazard ratio				
PFS		0.76		
95% CI		0.597 to 0.969		
P		.014		
Survival		0.76		
95% CI		0.593 to 0.979		
P		.017		

Abbreviations: CPT, cisplatin alone; CT, cisplatin and topotecan; PFS, progression-free survival.

- Topotekan-siplatin kombinasyonu, tek ajan sisplatine göre daha iyi (mOS: 9.4 vs 6.5 AY , mPFS: 4.6 vs 2.9 ay, RR: %27 vs %13)
- Paklitakselli kombinasyona göre topotekanlı kombinasyon daha toksik ve uygulaması daha zor
- Daha önce kemoradyoterapi alan hastalarda RR daha düşük

Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505

Ryo Kitagawa, Noriyuki Katsumata, Taro Shibata, Toshiharu Kamura, Takahiro Kasamatsu, Toru Nakanishi, Sadako Nishimura, Kimio Ushijima, Masashi Takano, Toyomi Satoh, and Hiroyuki Yoshikawa

See accompanying editorial on page 2125; listen to the podcast by Dr Moore at www.jco.org/podcasts

A B S T R A C T

Purpose

In metastatic or recurrent cervical cancer, cisplatin-based chemotherapy is standard. The JCOG0505 randomized phase III trial evaluated the clinical benefits of carboplatin-based regimen.

Patients and Methods

Eligible patients had metastatic or recurrent cervical cancer and had $\leq$ one platinum-containing treatment and no prior taxane. Patients were randomly assigned either to conventional paclitaxel plus cisplatin (TP; paclitaxel 135 mg/m² over 24 hours on day 1 and cisplatin 50 mg/m² on day 2, repeated every 3 weeks) or paclitaxel plus carboplatin (TC; paclitaxel 175 mg/m² over 3 hours and carboplatin area under curve 5 mg/mL/min on day 1, repeated every 3 weeks). Primary end point was overall survival (OS). Planned sample size was 250 patients to confirm the noninferiority of TC versus TP with the threshold hazard ratio (HR) of 1.29.

Results

Between February 2006 and November 2009, 253 patients were enrolled. The HR of OS was 0.994 (90% CI, 0.79 to 1.25; noninferiority $P = .032$ by stratified Cox regression). Median OS was 18.3 months with TP versus 17.5 months with TC. Among patients who had not received prior cisplatin, OS was shorter with TC (13.0 v 23.2 months; HR, 1.571; 95% CI, 1.06 to 2.32). One treatment-related death occurred with TC. Proportion of nonhospitalization periods was significantly longer with TC ($P < .001$).

Conclusion

TC was noninferior to TP and should be a standard treatment option for metastatic or recurrent cervical cancer. However, cisplatin is still the key drug for patients who have not received platinum agents.

J Clin Oncol 33:2129-2135. © 2015 by American Society of Clinical Oncology

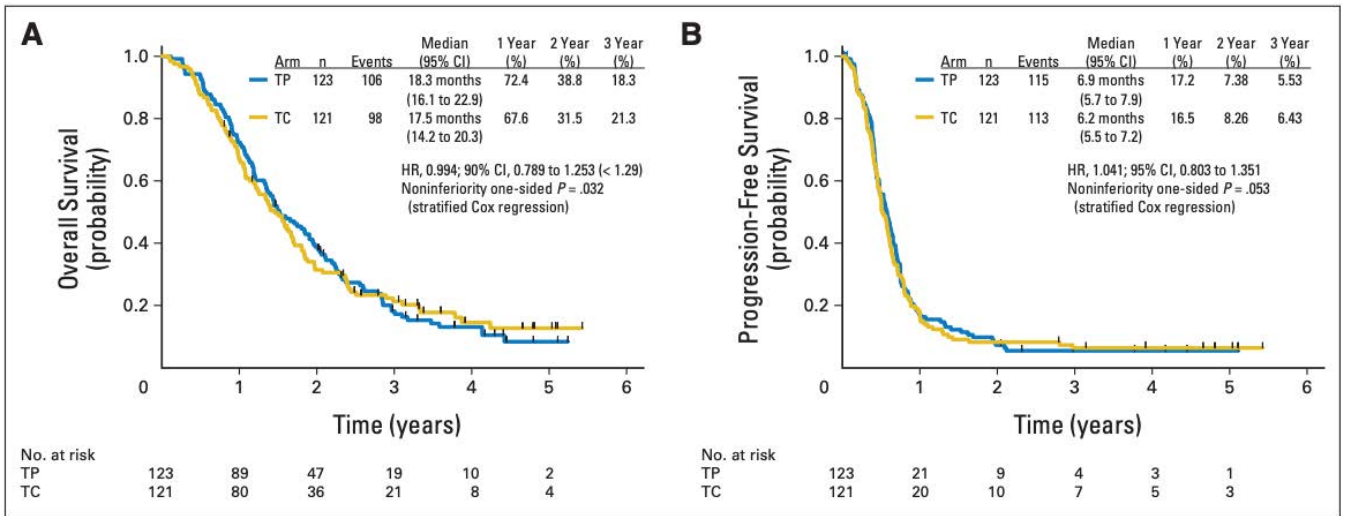


Fig 2. (A) Overall and (B) progression-free survival. HR, hazard ratio; TC, paclitaxel plus carboplatin; TP, paclitaxel plus cisplatin.

Karboplatin-paclitaxel, cisplatin-paclitaxele göre inferior değil, OS farkı yok

Ancak daha önce cisplatin almayan bireylerde 13,0 vs 23,2 aylık OS farkı ile cisplatin karboplatine üstün bulunmuş. Bu nedenle karboplatinli protokol öncelikle daha önce cisplatin alan hastalarda önerilmektedir.

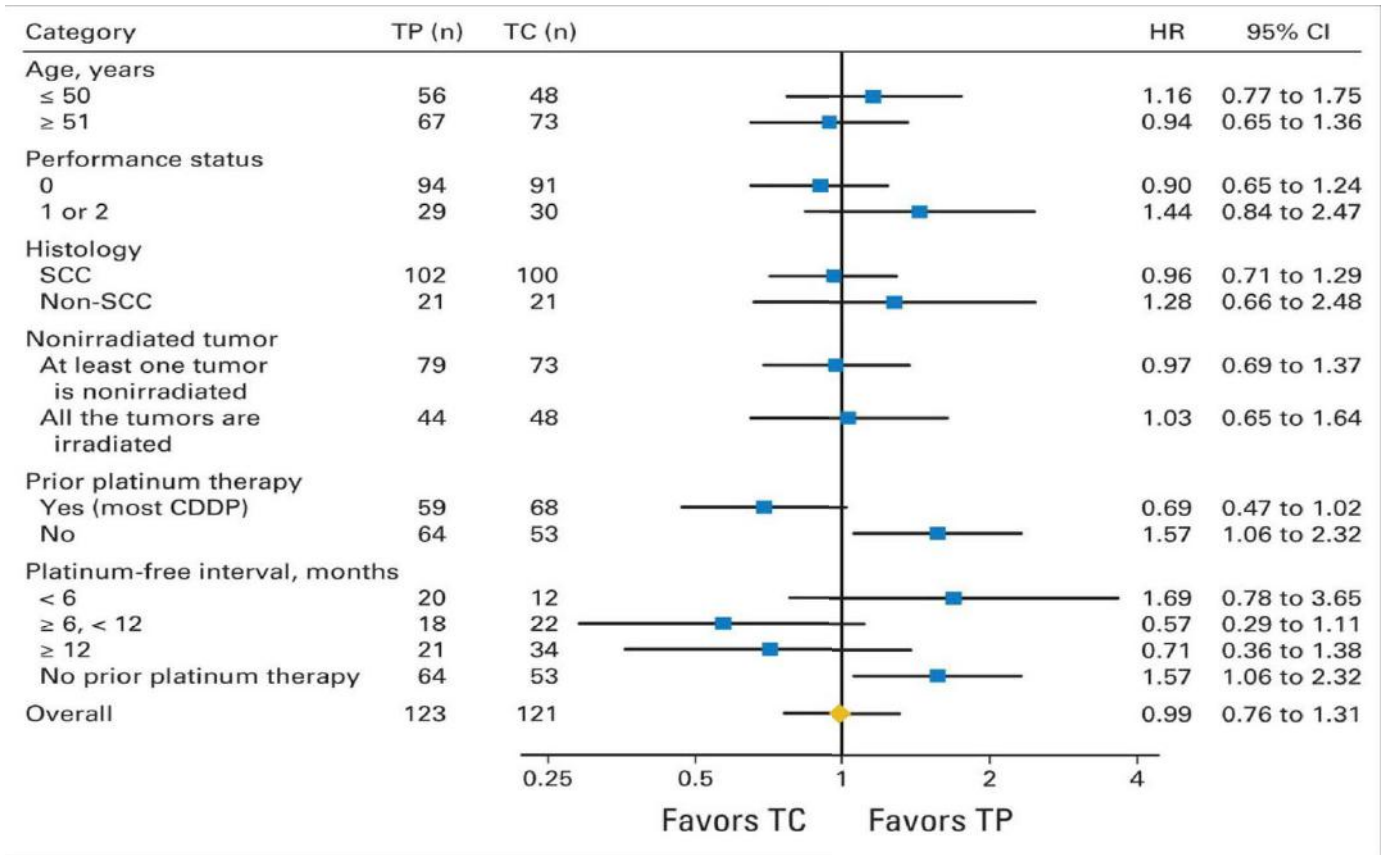


Table 2. Summary of Grade ≥ 3 (and selected grade ≥ 2) AEs of Special Interest*

AE	TP (n = 125)		TC (n = 126)	
	No.	%	No.	%
Neutropenia†				
Grade 3 to 4	106	85.5	96	76.2
Grade 4	93	75.0	57	45.2
Febrile neutropenia	20	16.0	9	7.1
Anemia	39	31.2	56	44.4
Thrombocytopenia	4	3.2	31	24.6
Creatinine				
Grade 2	9	7.2	6	4.8
Grade 3 to 4	3	2.4	0	0
Infection	6	4.8	6	4.8
Nausea/vomiting	8	6.4	4	3.2
Fatigue	5	4.0	10	7.9
Sensory neuropathy	0	0	6	4.8

Abbreviations: AE, adverse event; TC, paclitaxel plus carboplatin; TP, paclitaxel plus cisplatin.

*Most of the events listed are those that occurred in $>$ approximately 5% of patients in either group.

†Because of missing data in TP group, n = 124.

Hastanede kalış süresi karboplatinle daha kısa
Nöropati ve anemi karboplatinle daha fazla

Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.

Moore DH¹, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD.

Author information

1 Gynecologic Oncology of Indiana, 5255 East Stop 11 Road, Suite 310, Indianapolis, IN 46237, USA. Dhrrym@aol.com

Abstract

PURPOSE: Cisplatin-based combination chemotherapy is considered standard treatment for advanced/recurrent cervical carcinoma; however, the majority of patients do not respond. This study was undertaken to identify the prognostic factors and develop a model predictive of (non-) response to chemotherapy.

METHODS: Four-hundred twenty-eight patients with advanced cervical cancer who received a cisplatin-containing combination in three Gynecologic Oncology Group (GOG) protocols (110, 169 and 179) were evaluated for baseline clinical characteristics and multivariate analysis was conducted to identify factors independently prognostic predictive of response using a Logistic regression model. A predictive model was developed and externally validated using an independent GOG protocol (149) data.

RESULTS: Multivariate analysis identified five factors (African-American, performance status [PS] >0, pelvic disease, prior radiosensitizer and time interval from diagnosis to first recurrence <1 year) independently prognostic of poor response. A simple prognostic index was derived based on the total number of risk factors. When patients were classified into three risk groups (low risk: 0-1 factor; mid risk: 2-3 factors; high risk: 4-5 factors), patients with 4-5 risk factors were estimated to have a response rate of only 13%, and median progression-free and overall survival of 2.8 months and 5.5 months, respectively. The accuracy of the index was supported by both internal and external datasets.

CONCLUSIONS: A simple index based on five prognostic factors may have utility in clinical practice to identify the women who are not likely to respond to the cisplatin-containing regimens. This subgroup of patients should be considered for non-cisplatin chemotherapy or investigational trials.

PMID: 19853287 PMCID: [PMC4470610](#) DOI: [10.1016/j.ygyno.2009.09.006](#)

Table 2
Treatment response rate by patient characteristics (n = 409).

	No. patients	Response (%)	P value
Age group (years)			0.175
≤50	240	29.2	
>50	169	35.5	
Race			0.029
White	258	36.7	
Black	107	21.5	
Other	44	34.1	
Performance status			0.023
0	126	41.3	
1	110	27.3	
2	173	27.8	
Stage			0.848
IVB/persistent	65	30.8	
Recurrent	344	32.0	
Histology			0.054
Squamous	391	32.7	
Other	18	11.1	
Tumor grade			0.944
1	16	31.3	
2	231	32.5	
3	162	30.9	
Site of disease			0.021
Pelvic	183	28.4	
Distant	173	38.7	
Combined	53	20.8	
Prior radiosensitizer			0.008
Yes	141	23.4	
No	268	36.2	
1st Recurrence within 1 year since diagnosis			0.007
Yes	191	25.1	
No	218	37.6	
Chemotherapy within 4 weeks since 1st recurrence			0.689
Yes	208	32.7	
No	201	30.9	
Total	409	31.8	

Pearson chi-square method used to compare the difference of proportions by the group.

SİSPLATİN YANITLA İLİŞKİLİ KÖTÜ
PROGNOSTİK FAKTÖRLER:
Siyah ırk,
Pelvik yerleşim (ekstrapelvik yerleşim dışında)
PS: 1-2 (PS 0 harici)
İlk 1 yıl içinde relaps

TABLE 3
Multivariate Analysis of Prognostic Factors of Treatment Response

	OR	95% CI	P value
Race			
Black vs. Non-black	0.49	0.28–0.83	0.008
GOG performance			
1 or 2 vs. 0	0.60	0.38–0.94	0.027
Site of disease			
Pelvic vs. Non-pelvic	0.58	0.38–0.90	0.015
Radiosensitizer			
Yes vs. No	0.52	0.32–0.85	0.009
1 st Recurrence within one year since diagnosis			
Yes vs. No	0.61	0.39–0.95	0.027

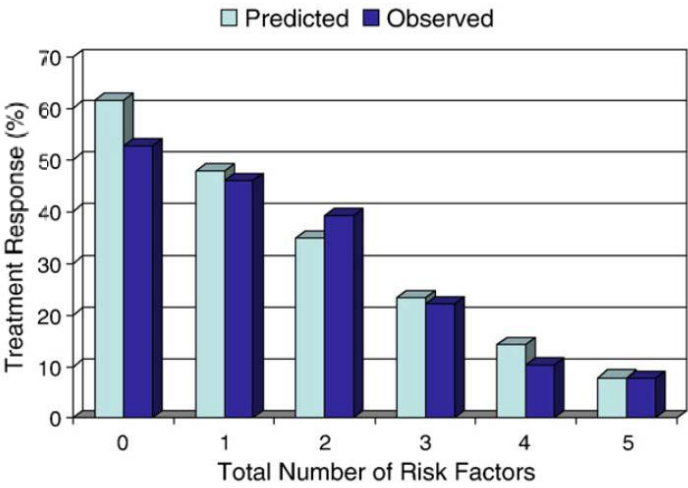


Fig. 1. Predicted and observed response rate by number of risk factors.

TABLE 3
Multivariate Analysis of Prognostic Factors of Treatment Response

	OR	95% CI	P value
Race			
Black vs. Non-black	0.49	0.28–0.83	0.008
GOG performance			
1 or 2 vs. 0	0.60	0.38–0.94	0.027
Site of disease			
Pelvic vs. Non-pelvic	0.58	0.38–0.90	0.015
Radiosensitizer			
Yes vs. No	0.52	0.32–0.85	0.009
1 st Recurrence within one year since diagnosis			
Yes vs. No	0.61	0.39–0.95	0.027

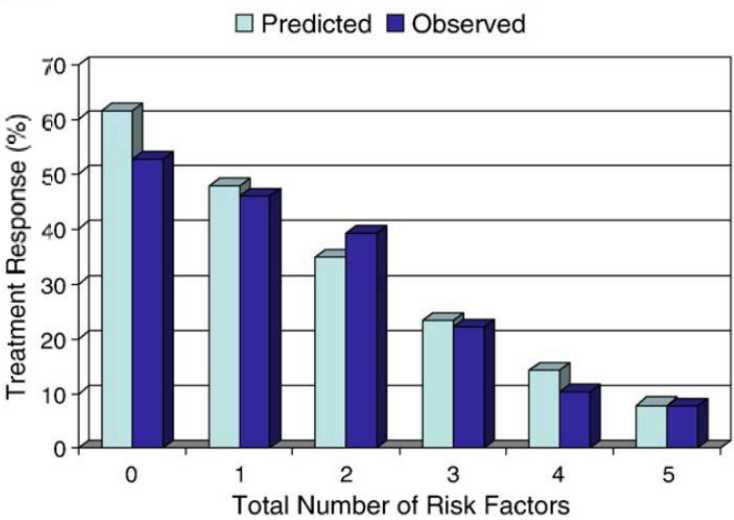


Fig. 1. Predicted and observed response rate by number of risk factors.

Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Oct;78(4):785-90. doi: 10.1007/s00280-016-3133-4. Epub 2016 Aug 23.

Prognostic factors from a randomized phase III trial of paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial: JCOG0505-S1.

Nishio S¹, Kitagawa R², Shibata T³, Yoshikawa H⁴, Konishi I⁵, Ushijima K⁶, Kamura T⁶.

[+ Author information](#)

Abstract

PURPOSE: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial JCOG0505 demonstrated the statistically significant non-inferiority of paclitaxel plus carboplatin (TC) to paclitaxel plus cisplatin (TP) in terms of overall survival (OS) in metastatic or recurrent cervical cancer. In that trial, patients were randomly assigned, adjusting for institution and known prognostic factors. The objective of this ancillary study was to evaluate the appropriateness of the adjustment factors used to have randomly assigned treatments and to investigate new potentially useful prognostic factors of paclitaxel plus platinum for future randomized trials in metastatic or recurrent cervical cancer.

METHODS: The study subjects comprised 244 eligible patients in the JCOG0505 who were merged to have received either TC or TP. The effects of the following factors on OS were investigated using a Cox regression model taking into consideration the adjustment factors used in randomization in this trial (e.g., performance status [PS]) and other baseline factors, including platinum-free interval (PFI), pretreatment hemoglobin levels (PHLs), and pretreatment platelet counts (PPCs).

RESULTS: The median follow-up was 17.6 months, and median OS was 18.0 months. The hazard ratio was 1.83 in patients with a PS of 1 or 2 (vs. 0; P = 0.0004; 95 % confidence interval [CI] 1.31-2.55), 2.92 in patients with a PFI of <6 months (vs. PFI of ≥12 months; P < 0.0001; 95 % CI 1.73-4.91), 2.09 in patients with a PFI of <12 months (vs. PFI of ≥12 months; P = 0.0034; 95 % CI 1.28-3.44), and 0.69 in patients with PHL higher than or equal to the median value (vs. less than the median; P = 0.016; 95 % CI 0.51-0.93). No significant differences were obtained for PPC or the other known factors.

CONCLUSIONS: In addition to the known prognostic factor of PS, which was used as an adjusting factor, a PFI of <12 months and lower PHL were newly demonstrated to be associated with poor outcomes in patients with metastatic or recurrent cervical cancer. These new prognostic factors should be validated in future prospective trials.

CLINICAL TRIAL INFORMATION: UMIN-CTR[<http://www.umin.ac.jp/ctr/>] ID: C000000335.

Bilinen prognostik faktörlere ek olarak platin free interval < 12 ay ve pretreatment hemoglobin düzeyi kötü prognostik faktörler olarak eklenmiş.

Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study

Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta, Cecelia H. Boardman, Jo Benda, and David Cella

A B S T R A C T

Purpose

Assess toxicity and efficacy of cisplatin (Cis) doublet combinations in advanced and recurrent cervical carcinoma.

Patients and Methods

Patients were randomly assigned to paclitaxel 135 mg/m² over 24 hours plus Cis 50 mg/m² day 2 every 3 weeks (PC, reference arm); vinorelbine 30 mg/m² days 1 and 8 plus Cis 50 mg/m² day 1 every 3 weeks (VC); gemcitabine 1,000 mg/m² day 1 and 8 plus Cis 50 mg/m² day 1 every 3 weeks (GC); or topotecan 0.75 mg/m² days 1, 2, and 3 plus Cis 50 mg/m² day 1 every 3 weeks (TC). Survival was the primary end point with a 33% improvement relative to PC considered important (85% power, alpha = 5%). Quality-of-life data were prospectively collected.

Results

A total of 513 patients were enrolled when a planned interim analysis recommended early closure for futility. The experimental-to-PC hazard ratios of death were 1.15 (95% CI, 0.79 to 1.67) for VC, 1.32 (95% CI, 0.91 to 1.92) for GC, and 1.26 (95% CI, 0.86 to 1.82) for TC. The hazard ratios for progression-free survival (PFS) were 1.36 (95% CI, 0.97 to 1.90) for VC, 1.39 (95% CI, 0.99 to 1.96) for GC, and 1.27 (95% CI, 0.90 to 1.78) for TC. Response rates (RRs) for PC, VC, GC, and TC were 29.1%, 25.9%, 22.3%, and 23.4%, respectively. The arms were comparable with respect to toxicity except for leucopenia, neutropenia, infection, and alopecia.

Conclusion

VC, GC, and TC are not superior to PC in terms of overall survival (OS). However, the trend in RR, PFS, and OS favors PC. Differences in chemotherapy scheduling, pre-existing morbidity, and toxicity are important in individualizing therapy.

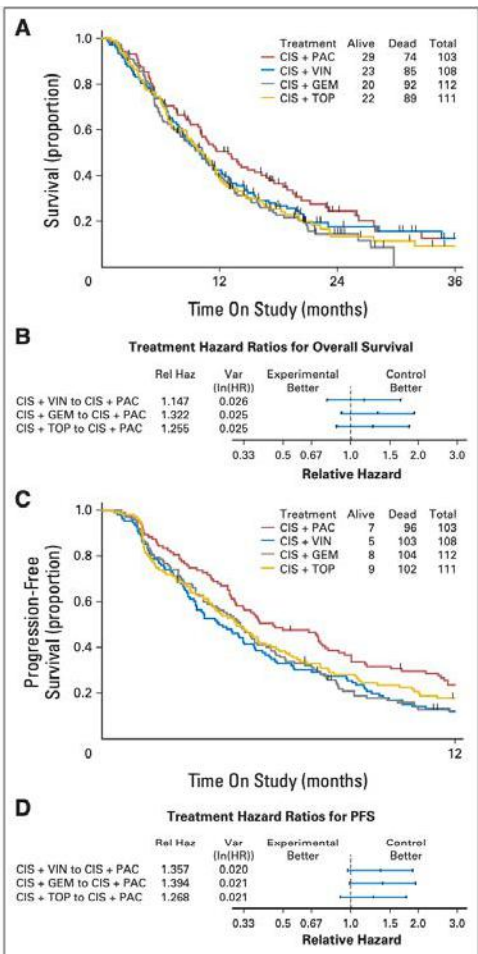


Fig 2. (A) Overall survival Kaplan-Meier plots for the 434 patients in the study sample and (B) hazard ratios with 95% CIs adjusted for multiplicity, using Dunnett's procedure.¹³ (C) Progression-free survival Kaplan-Meier plots for the 434 patients in the study sample and (D) hazard ratios with 95% CIs adjusted for multiplicity, using

Table 4. Objective Response by Treatment Regimen									
Tumor Response	Cis+Pac		Cis+Vin		Cis+Gem		Cis+Top		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Responders	30	29.1	28	25.9	25	22.3	26	23.4	109
Complete	3	2.9	8	7.4	1	0.9	2	1.8	14
Partial	27	26.2	20	18.5	24	21.4	24	21.6	95
Stable disease	50	48.4	46	42.6	54	48.2	53	47.8	203
Progressive disease/ other	23	22.3	34	31.5	33	29.5	32	28.8	122
Total	103		108		112		111		434
Odds ratio*	—		1.17		1.43		1.34		
95% CI†	—		0.54 to 2.58		0.65 to 3.19		0.61 to 2.98		

Abbreviations: Cis+Pac, cisplatin + paclitaxel; Cis+Vin, cisplatin + vinorelbine; Cis+Gem, cisplatin + gemcitabine; Cis+Top, cisplatin + topotecan.

*Odds ratios for response are provided for the reference arm, Cis+Pac, to the experimental therapies.

†CIs are adjusted with a Bonferroni correction.

Sisplatin-paklitaksele göre diğer rejimler daha üstün bulunmadığı için çalışma erken kapatılmış. Sisplatin-paklitaksel diğerlerine göre RR (%29), mPFS (5,8 ay), mOS(12,8 ay) açısından daha iyi etkinlik ve toksisite profili ile tercih edilebilir bir rejim olarak gösterilmiş.

Table 2. Percentage of Patients Who Experienced Grade 3 or Above Adverse Events for the Specified Event by Treatment Regimen				
Adverse Event	% of Patients			
	Cis+Pac	Cis+Vin	Cis+Gem	Cis+Top
Leucopenia*	63.4	67.9	43.1	70.6
Neutropenia*	78.2	78.3	42.2	82.6
Thrombocytopenia*	6.9	7.5	28.4	34.9
Anemia*	16.8	29.2	33.9	34.9
Other hematologic	35.6	48.1	50.5	51.4
Allergic reaction	5.0	0.9	0.9	2.8
Inner ear/hearing	0.0	0.0	0.9	0.9
Other auditory	0.0	0.9	0.0	0.0
Thrombosis embolism	5.0	5.7	0.0	5.5
Cardiac left ventricular function	0.0	0.0	0.9	0.9
Other cardiovascular	5.0	3.8	1.8	2.8
Fatigue	16.8	17.0	23.9	20.2
Other constitutional	1.0	0.9	0.0	0.9
Alopecia	0.0	0.0	0.0	0.0
Dermatologic	0.0	1.9	0.9	0.0
Nausea	13.9	12.3	5.5	8.3
Vomiting	19.8	13.2	10.1	8.3
Stomatitis	1.0	0.9	0.0	0.0
Other GI	15.8	13.2	10.1	10.1
Creatinine	1.0	3.8	2.8	2.8
Other genitourinary/renal	3.0	2.8	1.8	5.5
Hemorrhage	1.0	1.9	5.5	1.8
Hepatic	0.0	0.0	0.9	0.0
Febrile with neutropenia	12.9	14.2	6.4	10.1
Infection without neutropenia	12.9	7.5	9.2	4.6
Other infection/fever*	8.9	12.3	1.8	9.2
Lymphatics	0.0	0.0	0.0	0.0
Metabolic	17.8	16.0	16.5	17.4
Musculoskeletal	2.0	3.8	3.7	4.6
Peripheral neuropathy	2.0	2.8	0.9	4.6
Other neurological	3.0	4.7	5.5	1.8
Ocular/visual	1.0	0.9	0.0	0.0
Myalgia	2.0	0.0	0.0	0.0
Other pain	9.9	10.4	12.8	6.4
Pulmonary	3.0	1.9	3.7	5.5
Abbreviations: Cis+Pac, cisplatin + paclitaxel; Cis+Vin, cisplatin + vinorelbine; Cis+Gem, cisplatin + gemcitabine; Cis+Top, cisplatin + topotecan. *There was evidence for a dependence of the proportion who experienced grade 3 or above adverse events involving leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and infection on the regimen administered.				

Table 3. Cause of Death by Treatment Regimen					
Cause of Death	Regimen				Total
	Cis+Pac	Cis+Vin	Cis+Gem	Cis+Top	
Treatment	2	4	2	3	11
Disease	72	80	87	82	321
Neither	0	1	1	3	5
Undetermined	0	0	2	1	3
Alive	29	23	20	22	94
Total	103	108	112	111	434
Abbreviations: Cis+Pac, cisplatin + paclitaxel; Cis+Vin, cisplatin + vinorelbine; Cis+Gem, cisplatin + gemcitabine; Cis+Top, cisplatin + topotecan.					

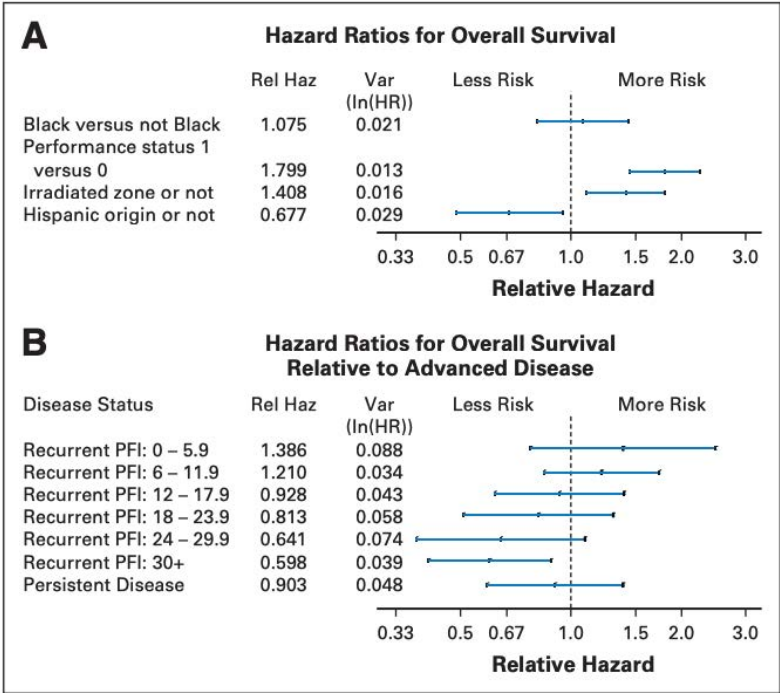


Fig 3. (A) Hazard ratios for overall survival with 95% CIs adjusted for treatment regimen and disease status, investigating the potential prognostic impact of race (black not statistically significant), performance status (patients with performance status = 1 indicate worse prognosis), disease site (patients with target lesion in a previously irradiated zone indicate worse prognosis), and ethnicity (patients of Hispanic origin indicate improved prognosis). (B) Hazard ratios of overall survival for disease status with 95% CIs, adjusted for treatment, race, ethnicity, performance status, and disease site. The status of disease was classified into three categories: advanced disease, recurrent disease, and persistent disease. Persistent disease was classified as evidence of disease following initial therapy. Recurrent disease was further broken down by the progression-free interval since the date of diagnosis. All hazard ratios are relative to patients with advanced disease. Rel Haz, relative hazard; Var, Variance; ln, natural logarithm; HR, hazard ratio; PFI, progression-free interval.

PS en güçlü prognostik faktör
Daha önce RT alınan saha negatif prognostik

Hispanik orijin pozitif prognostik faktör

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak siyah ırk negatif prognostik olarak anlamlı çıkmamış

Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer.

Tewari KS¹, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ.

Author information

Erratum in

Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. [N Engl J Med. 2017]

Abstract

BACKGROUND: Vascular endothelial growth factor (VEGF) promotes angiogenesis, a mediator of disease progression in cervical cancer. Bevacizumab, a humanized anti-VEGF monoclonal antibody, has single-agent activity in previously treated, recurrent disease. Most patients in whom recurrent cervical cancer develops have previously received cisplatin with radiation therapy, which reduces the effectiveness of cisplatin at the time of recurrence. We evaluated the effectiveness of bevacizumab and nonplatinum combination chemotherapy in patients with recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer.

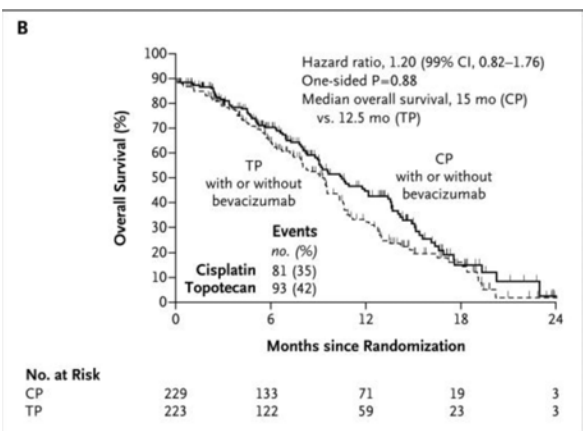
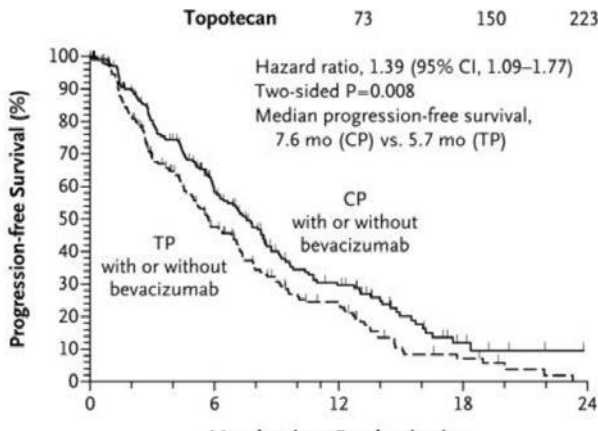
METHODS: Using a 2-by-2 factorial design, we randomly assigned 452 patients to chemotherapy with or without bevacizumab at a dose of 15 mg per kilogram of body weight. Chemotherapy consisted of cisplatin at a dose of 50 mg per square meter of body-surface area, plus paclitaxel at a dose of 135 or 175 mg per square meter or topotecan at a dose of 0.75 mg per square meter on days 1 to 3, plus paclitaxel at a dose of 175 mg per square meter on day 1. Cycles were repeated every 21 days until disease progression, the development of unacceptable toxic effects, or a complete response was documented. The primary end point was overall survival; a reduction of 30% in the hazard ratio for death was considered clinically important.

RESULTS: Groups were well balanced with respect to age, histologic findings, performance status, previous use or nonuse of a radiosensitizing platinum agent, and disease status. Topotecan-paclitaxel was not superior to cisplatin-paclitaxel (hazard ratio for death, 1.20). With the data for the two chemotherapy regimens combined, the addition of bevacizumab to chemotherapy was associated with increased overall survival (17.0 months vs. 13.3 months; hazard ratio for death, 0.71; 98% confidence interval, 0.54 to 0.95; P=0.004 in a one-sided test) and higher response rates (48% vs. 36%, P=0.008). Bevacizumab, as compared with chemotherapy alone, was associated with an increased incidence of hypertension of grade 2 or higher (25% vs. 2%), thromboembolic events of grade 3 or higher (8% vs. 1%), and gastrointestinal fistulas of grade 3 or higher (3% vs. 0%).

CONCLUSIONS: The addition of bevacizumab to combination chemotherapy in patients with recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer was associated with an improvement of 3.7 months in median overall survival. (Funded by the National Cancer Institute; GOG 240 ClinicalTrials.gov number, [NCT00803062](#).).

GOG 240 (2X2 FAKTÖRİYEL DİZAYN)

- Birinci sıra bevasizumabin kombinasyon rejimlerine etkisi araştırılmış (sisplatin-paklitaksel-bevasizumab vs topotecan-paklitaksel-bevasizumab)
- Bevasizumabın eklenmesiyle belirgin OS farkı (16.8 vs 13.3 ay; HR 0.765; 95% CI: 0.62–0.95; P:0.0068) görülmüş.
- Non-platinyumlu rejimler, daha önce sisleptin alan grupta dahi, platinyumlulara üstün değil. Ancak sisleptin alamayanlarda alternatif olabilir



[Open in a separate window](#)

Figure 2

Progression-free and Overall Survival, According to the Chemotherapy Regimen.

Shown are progression-free survival (Panel A) and overall survival (Panel B) among patients assigned to cisplatin–paclitaxel (CP) chemotherapy with or without bevacizumab and those assigned to topotecan–paclitaxel (TP) chemotherapy with or without bevacizumab. An interim analysis showed that as compared with CP with or without bevacizumab, TP with or without bevacizumab was associated with a significantly higher risk of progression but did not significantly affect overall survival.

Topotekanın sisleptine göre progresyon açısından daha riskli olduğu ancak sağkalım farkı yaratmadığı görülüyor.

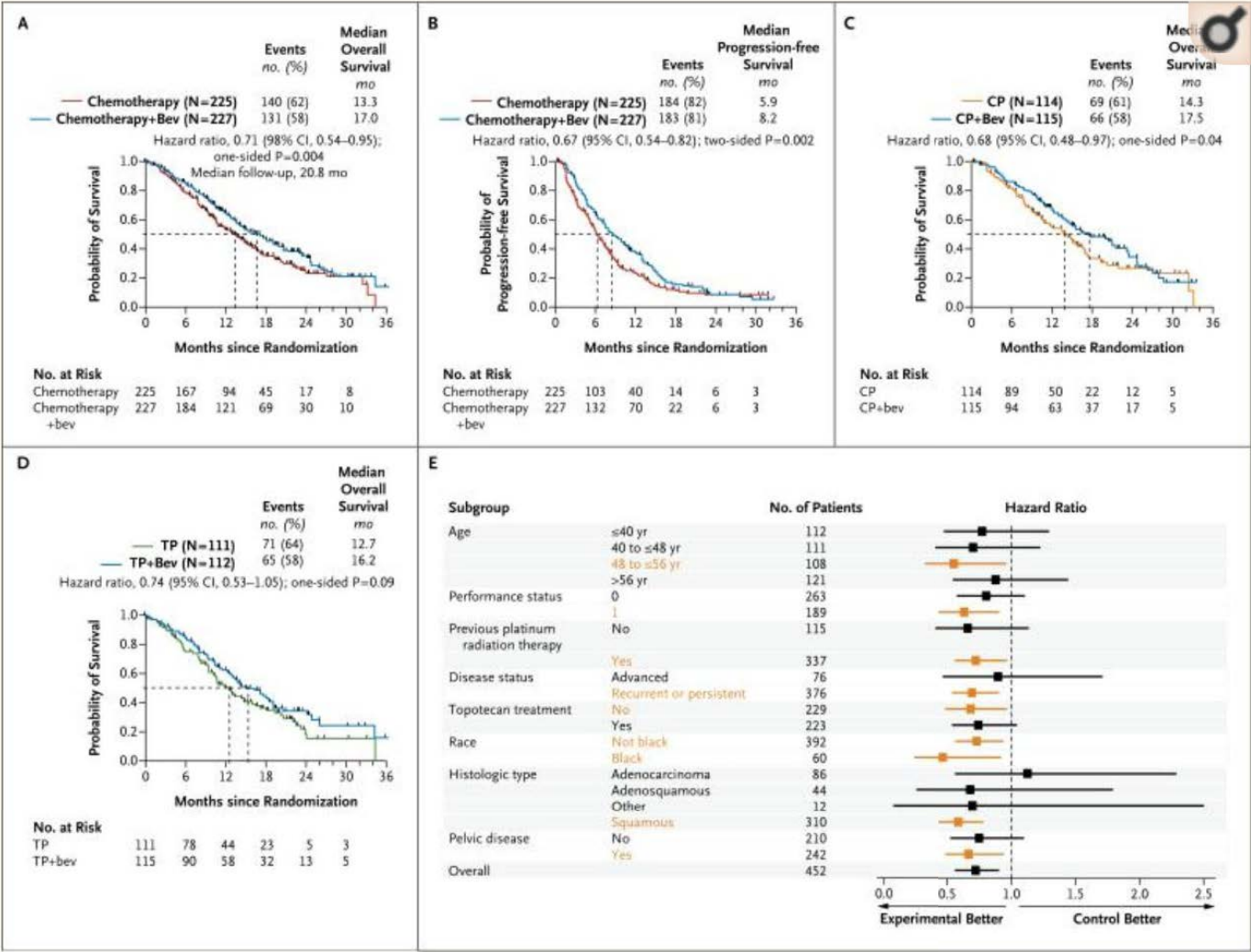


Table 1

Selected Adverse Events among the Study Patients, According to Treatment Group.*

Event	Chemotherapy Alone (N = 219)	Chemotherapy plus Bevacizumab (N = 220)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
no. of patients (%)				
Gastrointestinal events, excluding fistulas (grade ≥2)	96 (44)	114 (52)	1.38 (0.93–2.04)	0.10
Fistula (grade ≥3)				
Gastrointestinal	0	7 (3)	NA (1.90–∞)	0.02
Genitourinary	1 (<1)	6 (3)	6.11 (0.73–282.00)	0.12
Total [†]	1 (<1)	13 (6)	13.69 (2.01–584.00)	0.002
Hypertension (grade ≥2) [‡]	4 (2)	54 (25)	17.50 (6.23–67.50)	<0.001
Proteinuria (grade ≥3)	0	4 (2)	NA (0.90–∞)	0.12
Pain (grade ≥2)	62 (28)	71 (32)	1.21 (0.79–1.85)	0.41
Neutropenia (grade ≥4)	57 (26)	78 (35)	1.56 (1.02–2.40)	0.04
Febrile neutropenia (grade ≥3)	12 (5)	12 (5)	1.00 (0.40–2.48)	1.00
Thromboembolism (grade ≥3)	3 (1)	18 (8)	6.42 (1.83–34.4)	0.001
CNS bleeding (grade ≥3)	0	0	NA	
Gastrointestinal bleeding (grade ≥3) [§]	1 (<1)	4 (2)	4.04 (0.39–200.00)	0.37
Genitourinary bleeding (grade ≥3) [§]	1 (<1)	6 (3)	6.11 (0.73–282.00)	0.12

*Adverse events were analyzed for any patient who received protocol-directed therapy and for whom adverse event information was submitted. CNS denotes central nervous system, and NA not applicable.

[†]Fistulas were mainly managed supportively; one patient underwent colostomy and another received nephrostomy tubes.

[‡]Hypertension of grade 2 or higher was defined as recurrent or continuous hypertension for a period of more than 24 hours or a symptomatic increase in blood pressure by more than 20 mm Hg diastolic or to more than 150/100 mm Hg if the blood pressure was previously within the normal range.

[§]Bleeding was managed primarily with supportive therapy and transfusions of packed red cells, most commonly in the outpatient setting.

Gastrointestinal fistül, hipertansiyon, nötropeni, tromboembolizm bevasizumab kolunda daha fazla ancak yaşam kalitesinde anlamlı düşüş yok

Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240).

Tewari KS¹, Sill MW², Penson RT³, Huang H², Ramondetta LM⁴, Landrum LM⁵, Oaknin A⁶, Reid TJ⁷, Leitao MM⁸, Michael HE⁹, DiSaia PJ¹⁰, Copeland LJ¹¹, Creasman WT¹², Stehman FB⁹, Brady MF², Burger RA¹³, Thigpen JT¹⁴, Birrer MJ³, Waggoner SE¹⁵, Moore DH¹⁶, Look KY¹⁷, Koh WJ¹⁸, Monk BJ¹⁹.

Author information

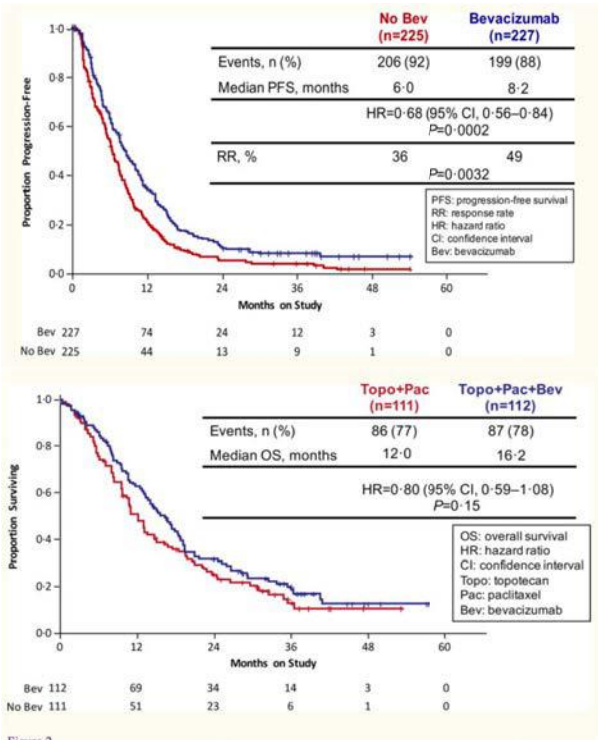
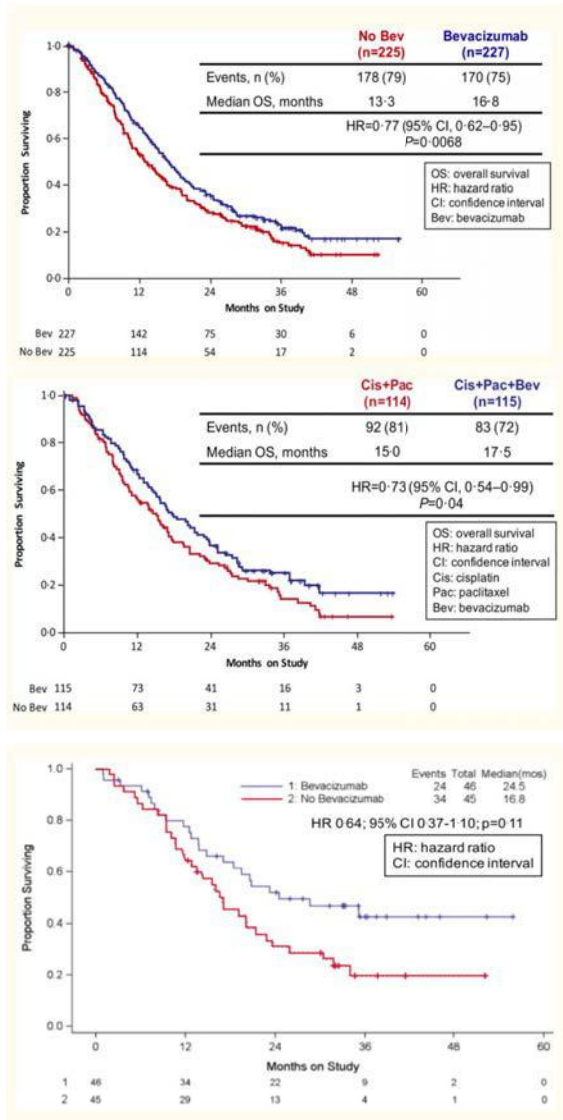
Abstract

BACKGROUND: On Aug 14, 2014, the US Food and Drug Administration approved the antiangiogenesis drug bevacizumab for women with advanced cervical cancer on the basis of improved overall survival (OS) after the second interim analysis (in 2012) of 271 deaths in the Gynecologic Oncology Group (GOG) 240 trial. In this study, we report the prespecified final analysis of the primary objectives, OS and adverse events.

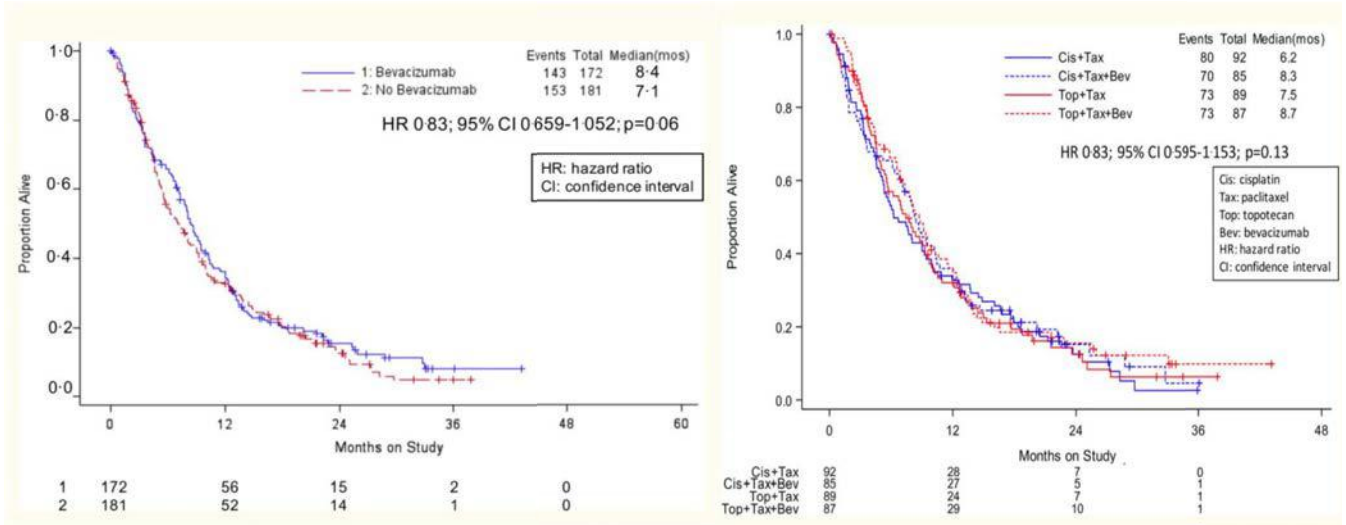
METHODS: In this randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, we recruited patients with metastatic, persistent, or recurrent cervical carcinoma from 81 centres in the USA, Canada, and Spain. Inclusion criteria included a GOG performance status score of 0 or 1; adequate renal, hepatic, and bone marrow function; adequately anticoagulated thromboembolism; a urine protein to creatinine ratio of less than 1; and measurable disease. Patients who had received chemotherapy for recurrence and those with non-healing wounds or active bleeding conditions were ineligible. We randomly allocated patients 1:1:1:1 (blocking used; block size of four) to intravenous chemotherapy of either cisplatin (50 mg/m² on day 1 or 2) plus paclitaxel (135 mg/m² or 175 mg/m² on day 1) or topotecan (0.75 mg/m² on days 1-3) plus paclitaxel (175 mg/m² on day 1) with or without intravenous bevacizumab (15 mg/kg on day 1) in 21 day cycles until disease progression, unacceptable toxic effects, voluntary withdrawal by the patient, or complete response. We stratified randomisation by GOG performance status (0 vs 1), previous radiosensitising platinum-based chemotherapy, and disease status (recurrent or persistent vs metastatic). We gave treatment open label. Primary outcomes were OS (analysed in the intention-to-treat population) and adverse events (analysed in all patients who received treatment and submitted adverse event information), assessed at the second interim and final analysis by the masked Data and Safety Monitoring Board. The cutoff for final analysis was 450 patients with 346 deaths. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00803062.

FINDINGS: Between April 6, 2009, and Jan 3, 2012, we enrolled 452 patients (225 [50%] in the two chemotherapy-alone groups and 227 [50%] in the two chemotherapy plus bevacizumab groups). By March 7, 2014, 348 deaths had occurred, meeting the prespecified cutoff for final analysis. The chemotherapy plus bevacizumab groups continued to show significant improvement in OS compared with the chemotherapy-alone groups: 16.8 months in the chemotherapy plus bevacizumab groups versus 13.3 months in the chemotherapy-alone groups (hazard ratio 0.77 [95% CI 0.62-0.95]; p=0.007). Final OS among patients not receiving previous pelvic radiotherapy was 24.5 months versus 16.8 months (0.64 [0.37-1.10]; p=0.11). Postprogression OS was not significantly different between the chemotherapy plus bevacizumab groups (8.4 months) and chemotherapy-alone groups (7.1 months; 0.83 [0.66-1.05]; p=0.06). Fistula (any grade) occurred in 32 (15%) of 220 patients in the chemotherapy plus bevacizumab groups (all previously irradiated) versus three (1%) of 220 in the chemotherapy-alone groups (all previously irradiated). Grade 3 fistula developed in 13 (6%) versus one (<1%). No fistulas resulted in surgical emergencies, sepsis, or death.

INTERPRETATION: The benefit conferred by incorporation of bevacizumab is sustained with extended follow-up as evidenced by the overall survival curves remaining separated. After progression while receiving bevacizumab, we did not observe a negative rebound effect (ie, shorter survival after bevacizumab is stopped than after chemotherapy alone is stopped). These findings represent proof-of-concept of the efficacy and tolerability of antiangiogenesis therapy in advanced cervical cancer.



2017 de yayınlanan çalışmaya göre bevasizumabın OS eğrisinin kollarının hala ayrı devam ettiği,



Postprogresyon süreçte negatif rebound etki ya da sağkalım süresinde azalma gibi bir etki yapmadığı tespit edilmiş

Bevasizumabın paklitaksel-karboplatinle etkinliğini gösteren çalışma

Jpn J Clin Oncol. 2018 Dec 1;48(12):1096-1100. doi: 10.1093/jco/hyy137.

A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab vs dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1311).

Ishikawa M¹, Nakamura K², Shibata T², Tanaka K², Kitagawa R³, Kobayashi H⁴, Yaegashi N⁵; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.

Author information

- 1 Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, JAPAN.
- 2 JCOG Data Center/Operations Office, National Cancer Center Hospital, Tokyo, JAPAN.
- 3 Division of Obstetrics and Gynecology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Miyagi, JAPAN.
- 4 Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, JAPAN.
- 5 Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, JAPAN.

Abstract

A randomized controlled trial has been initiated to compare chemotherapy containing dose-dense paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab to a conventional regimen containing tri-weekly paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab. Eligible patients are those with stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma not amenable to curative treatment with local therapy. Patients are randomly assigned to either the conventional or dose-dense regimen. However, patients who are at increased risk of adverse events following bevacizumab administration will not receive this drug. The primary endpoint of phase II part is response rate. If the response rate of the dose-dense regimen is better than that of conventional regimen, this study will proceed to phase III, where the primary endpoint is overall survival. Secondary endpoints in phase III part are progression-free survival, response rates, adverse events, serious adverse events and the proportion of non-hospitalization periods compared with planned treatment periods.

PMID: 30295796 DOI: 10.1093/jco/hyy137

İlk Sıra Tedavide

- Paklitaksel-sisplatin-bevasizumab kombinasyonu metastatik rekürrent serviks kanserinde ilk sırada tercih edilmektedir. (Kategori IA)
- Sisplatinli ve karboplatinli rejimler eşit etkili bulunduğundan karboplatin-paklitaksel-bevasizumab kategori IIA düzeyinde önerilmektedir.
- Taksan alamayan hastalarda sisplatin-topotekan verilebilir.

İKİNCİ SIRA TEDAVİ

İmmünoterapi

Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study

Hyun Cheol Chung, MD, PhD¹; Willeke Ros, MSc²; Jean-Pierre Delord, MD, PhD³; Ruth Perets, MD, PhD⁴; Antoine Italiano, MD, PhD⁵; Ronnie Shapira-Frommer, MD⁶; Lyudmila Manzuk, MD⁷; Sarina A. Piha-Paul, MD⁸; Lei Xu, PhD⁹; Susan Zeigenfuss, RN⁹; Scott K. Pruitt, MD, PhD⁹; and Alexandra Leary, MD, PhD¹⁰

PURPOSE KEYNOTE-158 ([ClinicalTrials.gov](#) identifier: NCT02628067) is a phase II basket study investigating the antitumor activity and safety of pembrolizumab in multiple cancer types. We present interim results from patients with previously treated advanced cervical cancer.

PATIENTS AND METHODS Patients received pembrolizumab 200 mg every 3 weeks for 2 years or until progression, intolerable toxicity, or physician or patient decision. Tumor imaging was performed every 9 weeks for the first 12 months and every 12 weeks thereafter. The primary end point was objective response rate (ORR), assessed per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1) by independent central radiologic review. Safety was a secondary end point.

RESULTS Ninety-eight patients were treated. Median age was 46.0 years (range, 24 to 75 years), and 65.3% of patients had Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 1. Eighty-two patients (83.7%) had programmed death-ligand 1 (PD-L1)–positive tumors (combined positive score ≥ 1), 77 having previously received one or more lines of chemotherapy for recurrent or metastatic disease. Median follow-up was 10.2 months (range, 0.6 to 22.7 months). ORR was 12.2% (95% CI, 6.5% to 20.4%), with three complete and nine partial responses. All 12 responses were in patients with PD-L1–positive tumors, for an ORR of 14.6% (95% CI, 7.8% to 24.2%); 14.3% (95% CI, 7.4% to 24.1%) of these responses were in those who had received one or more lines of chemotherapy for recurrent or metastatic disease. Median duration of response was not reached (range, ≥ 3.7 to ≥ 18.6 months). Treatment-related adverse events occurred in 65.3% of patients, and the most common were hypothyroidism (10.2%), decreased appetite (9.2%), and fatigue (9.2%). Treatment-related grade 3 to 4 adverse events occurred in 12.2% of patients.

CONCLUSION Pembrolizumab monotherapy demonstrated durable antitumor activity and manageable safety in patients with advanced cervical cancer. On the basis of these results, the US Food and Drug Administration granted accelerated approval of pembrolizumab for patients with advanced PD-L1–positive cervical cancer who experienced progression during or after chemotherapy.

J Clin Oncol 37:1470-1478. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

TABLE 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics (N = 98)

Characteristic	No. (%)
Age, years	
Median	46.0
Range	24-75
ECOG performance status	
0	34 (34.7)
1	64 (65.3)
FIGO stage*	
II	1 (1.0)
IIIB	4 (4.1)
IVA	1 (1.0)
IVB	92 (93.9)
PD-L1 expression status	
Positive	82 (83.7)
Negative	15 (15.3)
Unknown	1 (1.0)
Target lesion size, mm†	
Median	58.4
Range	10.2-305.1
Histology of current diagnosis	
Adenocarcinoma	5 (5.1)
Adenosquamous	1 (1.0)
Squamous cell carcinoma	92 (93.9)
Previous radiotherapy	85 (86.7)
Previous antineoplastic agents	98 (100)
Paclitaxel	85 (86.7)
Cisplatin	79 (80.6)
Carboplatin	66 (67.3)
Bevacizumab	41 (41.8)
Topotecan	17 (17.3)
Previous adjuvant and/or neoadjuvant therapy	21 (21.4)
No. of previous lines of therapy	
Adjuvant and/or neoadjuvant‡	4 (4.1)
1§	30 (30.6)
2	34 (34.7)
3	16 (16.3)
4	10 (10.2)
≥ 5	4 (4.1)

TABLE 2. Antitumor Activity Assessed by RECIST v1.1 per Independent Central Review

Antitumor Activity	Total Population (N = 98)*	PD-L1–Positive Population		PD-L1–Negative Population (n = 15)
		Total (n = 82)	Previously Treated (n = 77)†	
ORR	12 (12.2)	12 (14.6)	11 (14.3)	0 (0.0)
95% CI	6.5 to 20.4	7.8 to 24.2	7.4 to 24.1	0.0 to 21.8
DCR	30 (30.6)	27 (32.9)	24 (31.2)	3 (20.0)
95% CI	21.7 to 40.7	22.9 to 44.2	21.2 to 42.7	4.3 to 48.1
Best overall response				
CR	3 (3.1)	3 (3.7)	2 (2.6)	0 (0.0)
PR	9 (9.2)	9 (11.0)	9 (11.7)	0 (0.0)
SD	18 (18.4)	15 (18.3)	13 (16.9)	3 (20.0)
Progressive disease	55 (56.1)	44 (53.7)	42 (54.5)	10 (66.7)
Not able to be evaluated‡	5 (5.1)	4 (4.9)	4 (5.2)	1 (6.7)
Not able to be assessed§	8 (8.2)	7 (8.5)	7 (9.1)	1 (6.7)
Time to response, months				
Median	2.1	2.1	2.2	
Range	1.6-4.1	1.6-4.1	1.6-4.1	
Duration of response, months ¶				
Median	NR	NR	NR	
Range	≥ 3.7 to ≥ 18.6	≥ 3.7 to ≥ 18.6	4.1 to ≥ 18.6	
Estimated rate of response duration, months ¶				
≥ 6	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (90.9)	
≥ 9	9 (90.9)	9 (90.9)	9 (90.9)	
≥ 12	7 (79.5)	7 (79.5)	7 (79.5)	

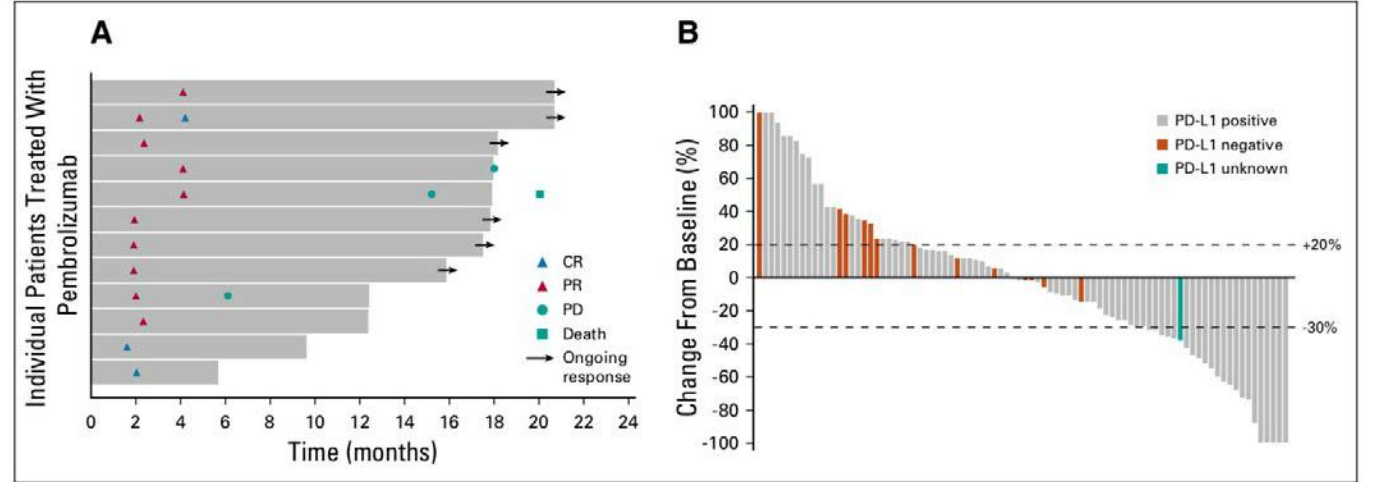


FIG 2. Antitumor activity of pembrolizumab in the total population. (A) Time to and duration of response assessed by RECIST v1.1 per independent central review in patients whose best overall response was complete response (CR) or partial response (PR; n = 12). Length of bars represents the time to the last imaging assessment. (B) Best change from baseline in target lesion size assessed by RECIST v1.1 per independent central review in patients with one or more evaluable postbaseline imaging assessment (n = 86). PD, progressive disease; PD-L1, programmed death-ligand 1.

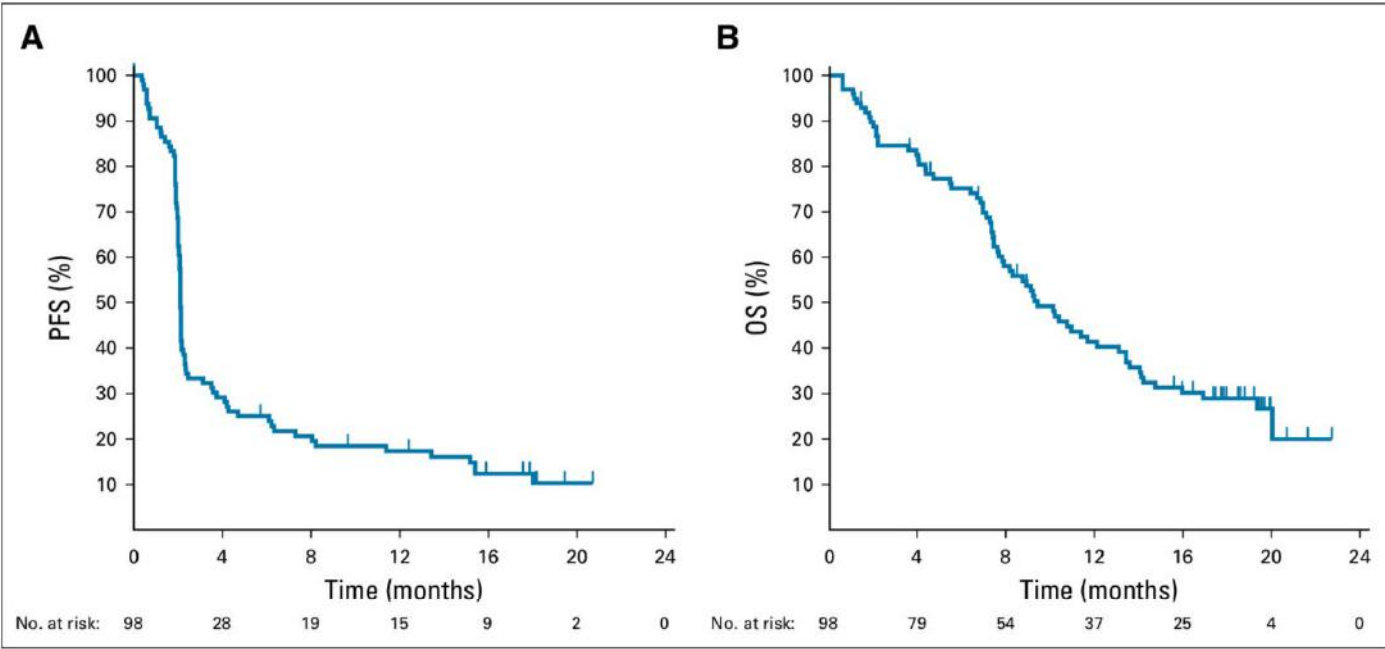


FIG 3. Kaplan-Meier estimates of survival in the efficacy population (N = 98). (A) Progression-free survival (PFS) assessed by RECIST v1.1 per independent central review. (B) Overall survival (OS).

PD-L1>%1 İSE DURABL ANTİTÜMÖRAL ETKİ SAĞLIYOR.
KEMOTERAPİ SONRASI PROGRESYONDA FDA ONAYI ALDI.

TABLE 3. AEs in the Total Treated Population (N = 98)

AE	No. (%)*	
	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related AEs of any grade†		
Any	64 (65.3)	12 (12.2)
Hypothyroidism	10 (10.2)	0
Decreased appetite	9 (9.2)	0
Fatigue	9 (9.2)	0
Diarrhea	8 (8.2)	1 (1.0)
AST increased	7 (7.1)	2 (2.0)
Asthenia	7 (7.1)	1 (1.0)
Pyrexia	7 (7.1)	1 (1.0)
Hyperthyroidism	7 (7.1)	0
Arthralgia	6 (6.1)	1 (1.0)
Nausea	6 (6.1)	0
Pruritus	6 (6.1)	0
Rash	6 (6.1)	0
Vomiting	6 (6.1)	0
Abdominal pain	5 (5.1)	0
ALT increased	3 (3.1)	3 (3.1)
Immune-mediated AEs and infusion reactions‡		
Hypothyroidism	11 (11.2)	0
Hyperthyroidism	9 (9.2)	0
Infusion-related reaction	3 (3.1)	0
Colitis	2 (2.0)	0
Hepatitis	2 (2.0)	2 (2.0)
Severe skin reactions	2 (2.0)	2 (2.0)
Adrenal insufficiency	1 (1.0)	1 (1.0)
Myositis	1 (1.0)	0
Pneumonitis	1 (1.0)	0
Uveitis	1 (1.0)	0

EN ÇOK YAN ETKİ HİPOTİROİDİ

Table 2

Clinical research outcomes on PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer.

Study	Author	Study population (n)	Phase	Treatment arm(s)	Principal results	Toxicity	Significance
REGN2810	Papadopoulos et al., 2016	Advanced solid tumors	I	Cemiplimab	62.8% patients had disease control	No dose-limiting toxicities	Higher response rate when combined with radiation suggesting abscopal responses
Keynote 028	Frenel et al., 2017	Recurrent cervical cancer with PD-L1 positive tumors (24)	Ib	Pembrolizumab 10 mg/kg q2w	ORR ¹ 17% (95% CI: 5–37%)	Grade=3 AE ² including rash and proteinuria	Well-tolerated and active in cervical cancer
Keynote 158	Schellens et al., 2017	Recurrent cervical cancer with progression or intolerance to standard therapy (82)	II	Pembrolizumab 200 mg/kg q2w	Preliminary results: ORR ¹ 17% (95% CI: 8–31%); patients with >27 weeks of follow up, ORR 27% (95% CI: 8–55%)	Grades 3–4 AE ² included AST/ALT ³ elevation and pyrexia	Demonstrates activity in cervical cancer and increasing response with a longer duration of follow-up
Checkmate 358	Hollebecque et al., 2017	Recurrent or metastatic HPV ⁴ -related cancers (19)	I–II	Nivolumab 240 mg q2w	Preliminary results: ORR ¹ 26% (95% CI: 9.1–51.2%) in cervical cancer patients	Grade 3–4 AE ² included hyponatremia, syncope, diarrhea and hepatocellular injury	Durable responses demonstrated in cervical cancer patients, with at least 6 months duration

¹ORR, objective response rate; ²AE, adverse event; ³AST/ALT, aspartate transaminase/alanine transaminase; ⁴HPV, human papillomavirus.

Hedefe Yönelik Tedavi

Table 1

Molecular pathways targeted in cervical cancer

Pathway	Therapeutic agent
EGFR	Cetuximab, matuzumab, gefitinib, erolotinib
Her2	Lopatanib
Folic acid	Pemetrexed
HDAC	Valproic acid
mTOR	Temsirolimus
Wee1	PD0166285 MK1775
Notch	NCT01158404*
HSP 90	Geldanamycin
PARP	Olaparib, veliparib

EGFR, epidermal growth factor receptor; HDAC, histone deacetylase; Her2, human epidermal growth factor receptor 2; HSP, heat shock protein; mTOR, mammalian target or rapamycin; PARP, poly-ADP ribose polymerase; Wee1, nuclear kinase belonging to serine/threonine family of protein kinases.

*Clinical trial reference number for HSP inhibitor in cervical cancer.

- Sunitinib, erlotinib, cetuximab etkin değil,
- Pazopanib, lapatinib ile kiyaslandığında PFS açısından yararlı
- Apatinib etkili
- Temsirolimusun orta seviyede aktivitesi var.

ÖZETLE;

Table 4. Second-line therapy for metastatic cervical cancer				
Agent	N	CR+PR (%)	PFS (months)	OS (months)
Bevacizumab [48]	46	11	3.4	7.3
Topotecan [62, 63]	94	13-19	2.1-2.4	6.4-6.6
Vinorelbine [64]	44	14	-	-
Gemcitabine [65]	22	5	2.1	6.5
Albumin-bound paclitaxel [66]	35	29	5.0	9.4
Docetaxel [67]	23	9	3.8	7.0
Pemetrexed [68, 69]	72	14-15	2.5-3.1	7.4-8.8
Irinotecan [70]	42	21	4.5	6.4
Sunitinib [71]	19	0	3.5	-
Erlotinib [72]	28	0	1.9	5.0
Lapatinib [73]	78	5	4.2	9.7
Pazopanib [73]	74	9	4.5	12.7
Pegylated liposomal doxorubicin [74]	27	11	3.2	8.9

CR, complete response; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2019

Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR CERVICAL CANCER^a
(Strongly consider clinical trial)

Chemoradiation		
Preferred Regimens • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant Other Recommended Regimens • Cisplatin/fluorouracil		
Recurrent or Metastatic Disease		
First-line combination therapy ^{b,c}	Possible first-line single-agent therapy ^c	Second-line therapy ^e
Preferred Regimens • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,1} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^d • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{d,1} (category 1) • Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{2,3} • Carboplatin/paclitaxel^{4,5} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel¹ Other Recommended Regimens • Cisplatin/topotecan⁶	Preferred Regimens • Cisplatin³ Other Recommended Regimens • Carboplatin⁷ • Paclitaxel^{8,9}	Preferred Regimens • Pembrolizumab for PD-L1–positive^f or MSI-H/dMMR tumors Other Recommended Regimens (All agents listed here are category 2B unless otherwise noted) • Bevacizumab^d • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Ifosfamide • Irinotecan • Mitomycin • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine

^aCisplatin, carboplatin, docetaxel, and paclitaxel may cause drug reactions ([See NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions \[QV-C\]](#)).

^bCost and toxicity should be carefully considered when selecting an appropriate regimen for treatment.

^cIf not used previously, these agents can be used as second-line therapy as clinically appropriate.

^dAn FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^eReferences for second-line therapy are provided in the [Discussion](#).

^fRecommended for disease progression on or after chemotherapy in patients whose tumors express PD-L1 (CPS ≥1) as determined by an FDA-approved test.



POSTER BİLDİRİLERİ

Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda Kemik Metastazlarında Tedavi Deneyimimiz

Cemil Bilir, Özlem Özkul, İbrahim Vedat Bayoğlu, İlhan Hacıbekrioğlu.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği-Sakarya-Türkiye

Giriş:

Prostat kanseri erkeklerde en sık gördüğümüz kanserlerden olup kemik metastazı da birçok diğer kanser gibi en sık prostat kanserinde de en sık metastaz yerlerinin başında gelmektedir. Sakarya Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniği olarak kemik metastazlarında gerçek yaşam deneyim ve sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Metod:

Son 1 yıl içerisinde (2018-2019 Ağustos dönemi) kliniğimize başvuran prostat kanserli hastaların kemik metastazlarının tedavisinde kullandığımız ajanlar ve en belirgin yan etki profillerini retrospektif olarak araştırdık.

Bulgular:

Merkezimize son 3 yılda (2016-2017 ve 2018 dönemide) yıllık ortalama 90 metastatik prostat kanser tanılı hasta dosyası açılmıştır. Son bir yılda kemik metastazı ile tüm kanserler incelendiğinde 472 yeni tanı kanser hasta dosyası incelendi. Bunlardan 82 hasta (%18) denosumab kalan 390 (%72) hasta zoledronik asit ile tedavi edilmişti. Bu hastalarda 31 hasta prostat kanser tanısı ile denosumab alırken, 74 hasta zoledronik asit ile tedavi edilmiştir. Denosumab medyan kullanım süresi 3 ay iken ZA ile bu süre 5 ay idi. Denosumab alan hastalarda hiç kemik progresyonu gözlenmez iken ZA alan 8 hastada (%10) kemik progresyonu gözlenmişti. Yan etki profilleri incelendiğinde en sık görülen yan etkiler hipokalsemiydi (%22 vs %6, p:0.002). ZA alan hastalarda yatış ve ciddi hipokalsemi yok iken Denosumab alan 2 hastada yatış gerektiren ciddi hipokalsemi görülmüştü. Diğer yan etkiler açısından (alerjik reaksiyon, çene osteonekrozu vs) her 2 grup arasında anlamlı fark yoktu.

Tartışma:

Prostat kanserinde yaklaşık %70 oranında kemik metastazları görülebilmektedir. Her ne kadar yeni nesil ajanlar ile sağ kalımda artışlar sağlansa da kemik metastazı olan hastalarda morbidite artışı, yaşam kalitesinde azalma, radyoterapi ve cerrahi girişimler tedavi maliyetlerinde artış ve hastalarımızın kanser tedavilerine uyumlarında bozulmalara yol açmaktadır. Sık kullanımlardan sona 3 aylık döneme geçiş ile azalmış yan etki profili ve maliyet ZA'nın bizim pratiğimizde rutine girmesine yol açmıştır. Denosumab ise daha yeni bir molekül olup RANK ligandını hedef alan bir ajan olup net sağ kalım katkısı henüz gösterilmemekle birlikte kemik olaylarında gecikme ve ZA'e bu konuda üstünlüğü faz 3 çalışmalarla gösterilmiştir. Pratiğimizde Denosumab kemik metastazlı prostat kanserli hastaların yaklaşık %30'da kullanılmakta ve hipokalsemi dışında yan etki profili ZA'e göre benzer olduğu görülmüştür. Henüz Denosumab altında kemik progresyonu görmemiş olmamız düşük medyan takip süresine veya bu ilacın ZA'e göre kemik olaylarında geciktirme etkisinden de olabileceği vurgulanabilir. Ciddi hipokalsemi riskinde mutlaka yakın takip ile kontrol edilmeli ve hastalarımızın profilaktik kalsiyum replasmanını aldıkları yakından takip edilmelidir.

Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Hastalarda Metastaz Durumunun Abirateron Sonuçları Üzerine Etkisi

Ali Murat SEDEF⁽¹⁾ , Ahmet Taner SÜMBÜL⁽²⁾

⁽¹⁾ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji

⁽²⁾ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Metastatik prostat kanseri; viseral metastazı yada sadece kemik metastaz varlığı ile prezente olabilir. Metastatik prostat kanserinde ikinci jenerasyon anti-androjen ajanların onaylanmasıyla, bu ajanlar her iki grupta da aktif olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yalnızca kemik metastazı olan hastalar ile visseral metastatik hastalığı olan kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) hastalarında abirateron asetatın klinik sonuçlar üzerindeki farklılığını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2017 yılları arasında abirateron asetat ile tedavi edilen 142 KDPK hastasının klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar sadece kemik ve visseral metastazı olan iki gruba ayrılarak iki grup arasındaki hasta ve tümör özellikleri karşılaştırıldı. Genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen prognostik parametreler log-rank testi kullanılarak değerlendirildi. Cox-regresyon analizi kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı.

Bulgular: Ortalama 33 aylık takipte (4-144) 81 hasta (% 57) öldü. Viseral metastazı olan (grup 1) ve sadece kemik metastazlı (grup 2) olan gruplar sırasıyla 40 (% 28.2) ve 102 hastadan (% 71.8) oluşuyordu. 78 (54.9) hastada denovo metastatik hastalık mevcuttu. 66 (% 46,5) hasta abirateron asetattan önce hormonal tedavi alırken, 76 (% 53,5) hasta abirateron asetattan önce kemoterapi (docetaxel) almıştı. Tüm hastalar için progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla 7 (% 95 CI 6.2-7.8) ve 40 (% 95 CI 30-50.1) ay olarak hesaplandı. İstatistiksel analiz viseral metastaz varlığı açısından OS'de anlamlı bir farklılık göstermedi (grup 1'in ortalama OS'si 47 ay ve grup 2'nin ortalama OS'si 39 aydı) ($p = 0,7$). İstatistiksel analiz, viseral metastaz varlığı bakımından PFS üzerinde anlamlı bir fark göstermedi (grup 1'in ortalama PFS'si 6 ay, grup 2'nin ortalama PFS'si 7 aydı) ($p = 0,24$)

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız prostat kanserinin viseral metastaz sunumunun abirateron kullanımını açısından anlamlı farklılık göstermediğini ve sağkalım açısından benzer etkileri olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Abirateron, prostat kanseri, metastaz durumu

Prostat Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Ali Yılmaz¹, Cem Mirili¹, Mehmet Bilici¹, Salim Başol Tekin¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum

AMAÇ: Erkeklerde en sık görülen kanser olan prostat kanseri (PK) aynı zamanda kanserle ilişkili ölümlerin de erkeklerde en sık görülen ikinci nedenidir. Son yıllarda ortaya çıkan yeni tedavi ajanlarına rağmen PK hala bireyler arasında önemli prognoz farklılıkları göstermektedir. Bu çalışmanın amacı PK'lı hastaların tanı anındaki demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin prognozla ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2013-Haziran 2019 tarihleri arasında kliniğimizde PK tanısıyla takip edilen 141 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu konsensüs raporuna göre Gleason skorları için beş grade grubuna, PSA değerleri için <10, ≥10-20, ≥20 olarak üç gruba ayrıldılar. Klinik, histopatolojik parametreler ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) arasındaki ilişki Kaplan-Meier eğrileri kullanılarak analiz edildi ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanılarak parametrelerin PFS ve OS için prognostik değerleri belirlendi.

Tablo 1: Klinik ve demografik özelliklerin PFS ve OS ile ilişkisi

	Total (n)	Total (%)	PFS			OS		
			Mean	Median	p	Mean	Median	p
Yaş grubu								
≤65	47	33.3	37.1	25	0.180	52	29	0.334
>65	94	66.7	55.4	32		68	37	
ECOG								
0-1	72	51	52.1	41	0.049	67.8	50	0.026
2	41	29.1	50.6	27		60.1	28	
3	28	19.8	34.2	22		41	22	
TNM Evre								
I	8	5.7	124.7	82	0.004	157.7	105	0.004
II	11	7.8	64.9	79		75.1	83	
III	10	7.1	59.3	48		72.6	49	
IV	112	79.4	42.1	24		50.1	29	
PSA								
<10	38	27	107.2	79	0.000	115.5	87	0.000
≥10-20	16	11.3	51.8	28		62.7	39	
≥20	87	61.7	35.2	21		46.4	27	
Gleason grade grup								
1	25	17.7	69.3	81	0.001	71.1	98	0.013
2	8	5.7	60.5	52		66	64	
3	23	16.3	58.7	32		71.7	49	
4	35	24.8	45.4	29		63.3	39	
5	50	35.5	29.7	17		42.2	20	
Metastaz								
Var	112	79.4	43.3	27	0.016	54	32	0.018
Yok	29	20.6	74.3	79		99.4	82	
Metastaz bölgesi								
Kemik	75	67	49.2	29	0.191	61.5	33	0.079
Akciğer	7	6.3	28.2	2		32.7	13	
Karaciğer	9	8	21.5	20		23	24	
Multiple	21	18.7	31.2	29		38.7	32	
Genel	141	100	50.3	29		64.8	33	

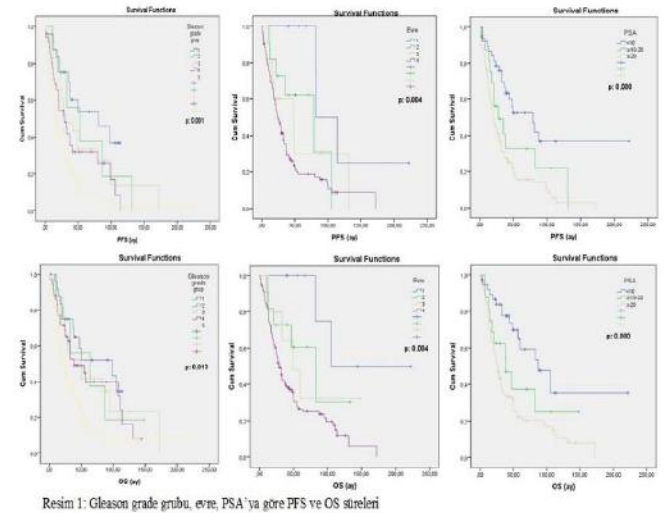
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: Prostat Spesifik Antijen

BULGULAR: Hastaların medyan yaşı 69 (49-90) olup 94 (66.7%) hasta 65 yaş üzerindedir. Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG) durumuna göre; ECOG 0-1, 2, 3 gruplarında sırasıyla 72 (51%), 41 (29.1%), 28 (19.9%) olgu, evreye göre; evre I, II, III, IV olan 8 (5.7%), 11 (7.8%), 10 (7.1%), 112 (79.4%) olgu bulunmaktaydı. 38 (27%) hastada PSA <10, 16 (11.3%) hastada ≥10-20 ve 87 (61.7%) hastada ≥20 aralığındaydı. Gleason grade grubuna göre; grade 1, 2, 3, 4, 5 gruplarında sırasıyla 25 (17.7%), 8 (5.7%), 23 (16.3%), 35 (24.8%), 50 (35.5%) olgu vardı. Tanıdaki medyan PSA 39 (0.01-227) ng/mL, medyan Gleason skoru ise 8 (5-10)'dı. Dosetaksel almış 56 (39.7%), Abirateron almış 21 (14.9%), Enzalutamid almış 6 (4.3%), Kabazitaksel almış 5 (3.5%) ve Lu-177 tedavisi almış olan 5 (3.5%) hasta vardı. Medyan takip süresi 31 aydı ve PFS/OS ise 29/33 aydı. Medyan takip süresi sonunda 109 (77.3%) hastada progresyon gelişmişken 44 (31.2%) hasta yaşamını yitirmişti (Tablo 1). Tek değişkenli analizde PFS/OS ile ECOG, PSA grubu, Gleason grade grubu, evre arasında anlamlı ilişki bulundu (Resim 1). Çok değişkenli analizde ise PSA grubu, Gleason grade grubu ve evre hem PFS (p: 0.011, p: 0.000, p: 0.010, sırasıyla) hemde OS (p: 0.012, p: 0.009, p: 0.021, sırasıyla) için bağımsız prognostik faktör olarak bulundular (Tablo 2).

Tablo 2: PFS ve OS için parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Parametreler	Tek değişkenli HR	p	Çok değişkenli HR	p
PFS				
Yaş grubu	0.763 (0.510-1.140)	0.186	-	-
ECOG	1.310 (1.038-1.654)	0.023	1.239 (0.977-1.571)	0.077
TNM Evresi	1.605 (1.225-2.103)	0.001	1.463 (1.097-1.951)	0.010
PSA	1.658 (1.300-2.114)	0.000	1.380 (1.075-1.772)	0.011
Gleason grade grubu	1.353 (1.169-1.565)	0.000	1.352 (1.157-1.580)	0.000
OS				
Yaş grubu	0.812 (0.529-1.247)	0.341	-	-
ECOG	1.387 (1.088-1.770)	0.008	1.276 (0.995-1.637)	0.055
TNM Evresi	1.703 (1.246-2.328)	0.001	1.479 (1.062-2.059)	0.021
PSA	1.696 (1.299-2.215)	0.000	1.418 (1.078-1.866)	0.012
Gleason grade grubu	1.272 (1.090-1.484)	0.002	1.244 (1.056-1.466)	0.009

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: Prostat Spesifik Antijen



SONUÇ: Ürogenital traktın sık görülen kanserlerinden olan PK halen önemli mortalite oranlarına sahiptir. PK'lı hastalarda tedavi stratejilerini belirlemek için prognozu öngörmek önemlidir. Bu çalışmada PK hastalarında tanı anındaki PSA grubu, Gleason grade grubu ve evrenin hem PFS hemde OS için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Evre, Gleason, PSA

METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE NOBİLETİN VE SORAFENİB KOMBİN UYGULAMASININ EMT ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Cemil Bilir¹, Gamze Güney Eskiler², Zeynep Özman³

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

²Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

³Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Amaç: Mevcut çalışmada, metastatik prostat kanser hücrelerinde (PC-3) epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) mekanizmasının baskılanmasında sorafenib (SOR) ve nobiletinin (NOB) kombin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Prostat kanseri, dünya çapında erkeklerde en yaygın görülen ikinci kanser tipidir. Androjenler prostat kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle tedavide öncelikle androjen baskılayıcı terapiler uygulanmaktadır. Ancak metastatik prostat kanseri androjenlerden bağımsız olduğu için hastalarda yüksek mortaliteye ve kötü prognoza neden olmaktadır. EMT, prostat kanserinde metastaz ve ilaç direnci gelişmesinde rol alan ve E-kaderinin down-regülasyonu ile karakterize kompleks bir süreçtir. SOR, hepatoselüler ve renal karsinoma tedavisinde kullanılan bir multi-kinaz inhibitörüdür. Ayrıca SOR'un metastatik prostat kanserinde klinik faz deneyleri devam etmektedir. Ancak klinik faz deneylerinde SOR'un neden olduğu ciddi yan etkiler tedavinin başarısını engellemektedir. Bunun yanı sıra SOR'un hepatoselüler karsinoma ve akciğer kanserinde EMT ile ilişkisi literatürde bilinmektedir. Flavonoidler, eşsiz antikanser özelliklerinden ve geleneksel kemoterapötik ajanların toksisitesini azalttıklarından dolayı kanser tedavisinde son yıllarda dikkat çekmektedir. NOB, anti-kanser ve anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinen ve turuncu-kahverengi kabuklarında bulunan bir flavonoiddir. Literatürde yapılan çalışmalarda NOB'un metastatik prostat kanserinde anti-kanser etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NOB'un küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, osteosarkoma ve renal karsinomada EMT'yi inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak metastatik prostat kanserinde NOB'un EMT ile ilişkisine dair herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada farklı konsantrasyonlarda kombin NOB + SOR uygulanmış PC-3 insan metastatik prostat kanseri hücre hattında RNA izolasyonu yapıldıktan sonra, EMT mekanizmasında yer alan *SNAIL* ve *CDH1* (E-kaderin) genlerinin mRNA ekspresyon seviyelerindeki değişimler Real-Time PCR (RT-PCR) analizi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Elde edilen bulgular doğrultusunda, 10 µM NOB + 2.0 µM SOR, 10 µM NOB + 2.5 µM SOR, 20 µM NOB + 2.0 µM SOR ve 20 µM NOB + 2.5 µM SOR uygulanan PC-3 hücrelerinde *SNAIL* ekspresyon seviyeleri sırasıyla 2.08-, 1.4-, 0.87- ve 0.79- kat azalırken, *CDH1*'in mRNA seviyelerinin sırasıyla 5.06-, 8.5-, 13.26- ve 13.0- kat arttığı tespit edilmiştir (p<0.05). Ayrıca tek başına NOB veya SOR uygulanan PC-3 hücrelerinde *CDH1* ekspresyon seviyesinin kombin NOB + SOR gruplarına göre down-regüle olduğu analiz edilmiştir.

Tartışma ve Sonuçlar: Sonuç olarak metastatik prostat kanseri hücrelerinde NOB + SOR kombin tedavisinin belirlenen sinerjik etkisinden dolayı sadece NOB ve SOR'a göre EMT'nin baskılanmasında daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Ancak NOB + SOR'un *CDH1*'in ekspresyon seviyesindeki neden olduğu artış ile ilişkili EMT sinyal yollarının aydınlatılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Metastatik prostat kanseri, EMT, Sorafenib, Nobiletin.

Sekonder Sitoredüktif Cerrahinin Bevacizumab Alan Over Kanserli Hastalarda Katkısını Predikte Eden Faktörlerin Analizi: Tek Merkezli Retrospektif-Cohort Analiz

Fatih Kose¹, Tülay Kuş², Songül Alemdaroğlu³, ⁴Gökmen Aktaş, Hüsnü Çelik⁵

¹ Başkent Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Adana, Türkiye. ² Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye. ³ Başkent Üniversitesi, Obstetrik ve Jinekoloji Bölümü, Adana, Türkiye. ⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye. ⁵ Başkent Üniversitesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Adana, Türkiye.

Amaç

Nüks over kanserinde bevacizumab kombinasyon tedavisi alan platin duyarlı ve platin sensitif hasta gruplarında, sekonder sitoredüktif cerrahinin (SSC) ‘nin katkısı olan alt grupları analiz etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya Adana Başkent Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümünü’nde, nüks over kanseri tanısı ile takipli bevacizumab kombinasyon kemoterapisi başlanmış hastalar, retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar platin duyarlı ve dirençli olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Platin duyarlılığı baz alınarak ve diğer klinikopatolojik özelliklerine değerlendirilerek, SSC’nin sağkalım üzerindeki etkisi, Kaplan-Meier, risk analizi ise cox-regresyon metod kullanılarak ölçüldü.

Bulgular

Çalışmaya 106 hasta dahil edildi. Hastaların platin duyarlı ve platin dirençli gruplardaki klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımları ve optimal cerrahi oranları Tablo-1’de özetlendi. Platin sensitif hastalar için progresyonuzus sağkalım (PSK); 15.3 (95%CI: 13.1-17.5) ay iken, platin dirençli hastalarda 7.1 (95%CI:4.6-9.6) ay idi (p=0.005). Platin duyarlı hastalarda, SSC yapılan hastalarda PSK: 15.8 (95%CI: 12.4-19.1) iken yapılmayan hastalarda 16.1 (95%CI:12.9-19.3), platin dirençli hasta grubunda ise SSC yapılan hastalarda 15.3 (10.4-20.2) iken yapılmayanlarda 4.9 (4.5-5.2) ay idi (P=0.02) (Şekil-1). Platin duyarlı hastalarda, ECOG-PS (0 vs 1-2) ve CA-125 (<100 vs.>100 IU/mL), PSK için için prediktör iken, multivaryant analizde sadece CA-125 değeri prognostik bulundu (Tablo-2). Platin dirençli hastalarda ise, SSC yapılmış olması ve düşük nötrofil/lenfosit oranı (N/L) ile CA-125 değeri daha iyi PSK için prognostik iken, multivaryant analizde, sadece SSC yapılmış olması PSK için prognostikti (Tablo-2). Platin dirençli hasta grubunda genel sağkalım (GS); SSC yapılan grupta 28.3 (11.0-45.5) ay iken, SSC yapılmayan grupta 9.4 (0.5-18.2) ay (P=0.16), platin duyarlı grupta ise; SSC yapılan grupta 41.4 (27.7-55.2) iken SSC yapılmayan grupta 24.9 (12.9-36.9) ay (P= 0.33) bulundu.

Tartışma ve Sonuçlar

Over karsinomunda primer tam ya da optimal sitoredüktif cerrahinin sağkalım katkısı tartışılmaz iken, nüks sonrası SSC’ nin sağkalım katkısı, özellikle bevacizumab kombinasyon tedavisi altındaki hastalarda için, hala çalışılmaya devam etmektedir. Platin duyarlı hastalarda, ASCO 2018 de sonuçları açıklanan GOG-213 çalışmasında, bevacizumab tedavisinin PSK ve GS katkısı gösterilememiş, ancak cerrahi katkısı olabilecek alt-grup analizleri henüz yayınlanmamıştır. Platin dirençli hasta gruplarında AURELIA çalışması ile bevacizumab’ın PSK (6.7 aya karşın 3.4 ay) ve GS katkısı gösterilmiş ancak, bu hasta grubuna SSC yapılmamıştır. Bu bağlamda, biz bu çalışma ile bevacizumab bazlı tedavi alan

hasta popülasyonunda, SSC'nin sağkalım katkısını predikte edebilecek hasta alt gruplarını belirlemeyi amaçladık. SSC ile, diğer biyobelirteçlerden bağımsız olarak, platin dirençli hasta grubunda, PSK ve GS katkısı olduğunu gözlemledik. Platin duyarlı hasta grubunda ise, SSC'nin PSK ajantajı sağlamamasına karşın daha iyi GS avantajı sağlayabildiğini gözlemledik.

Anahtar kelimeler:

Over karsinomu, sekonder sitoredüktif cerrahi, bevacizumab, platin sensitif, platin dirençli

Referanslar

1. Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1302-8.
2. Robert L. Coleman, et al. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5501. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 5501-5501.

Tablo 1: Hastaların platin duyarlı ve platin dirençli gruptaki klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımları

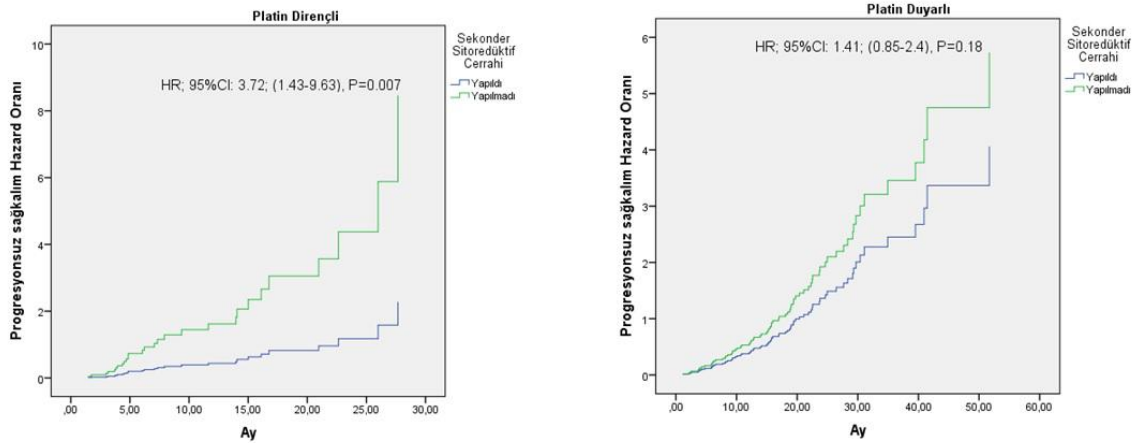
Klinikopatolojik özellikleri	Platin Duyarlı		Platin Dirençli	
	N	%	N	%
Hasta Sayısı	76	71.7	30	28.3
Yaş				
Ortanca (Aralık)	61 (30-80)		61 (38-83)	
Primer Orjin (Over)	65	94.2	30	100
Histoloji				
Seröz	69	93.2	25	86.2
Edometrioid	3	4.1	0	0
Diğer	2	2.7	1	3.4
ECOG-PS				
0	19	25.0	4	13.3
1	53	69.7	25	83.3
2	4	5.3	1	3.3
Tanıda primer cerrahi başarısı				
Tam rezeksiyon	42	75	17	81
Optimal rezeksiyon	14	25	3	14.3
Suboptimal rezeksiyon	0	0	1	4.8
Nükste Sitoredüktif cerrahi	50	68.5	9	31
Yapılmış	23	31.5	20	69
Yapılmamış				
Sekonder Sitoredüktif cerrahinin başarısı				
Tam rezeksiyon	32	64.0	6	66.7
Optimal rezeksiyon	9	18.0	2	22.2
Suboptimal rezeksiyon	9	18.0	1	11.1

Tablo-2: Progresyonsuz sağkalımı predikte eden parametreler; Cox reresyon analizi

Parametreler	Platin duyarlı-PSK		Platin Dirençli-PSK	
	HR;95%CI	P	HR;95%CI	P
N/L				
Univaryant analiz	1.14; 9.8-1.3	0.84	1.231; 1.02-1.52	0.03
Multivaryant analiz*	-		1.041;0.80-1.34	0.78
CA-125				
Univaryant analiz	1.912; 1.13-3.23	0.016	2.359;1.03-5.40	0.042
Multivaryant analiz**	1.742;1.015-2.991	0.044	1.624;0.63-4.22	0.32
Seröz alt-tip	0.96; 0.23-3.94	0.95	2.05;0.69-6.12	0.198
Yaş	0.995; 0.972-1.018	0.65	1.010; 0.97-1.052	0.65
ECOG-PS				
0 vs. 1-2				
Univaryant analiz	1.784; 1.05-3.05	0.034	1.326;0.46-3.84	0.64
Multivaryant analiz**	1.499;0.77-2.91	0.232		

SSC				
Univaryant analiz	1.411;0.851-2.339	0.18	3.716;1.434-9.628	0.007
Multivaryant analiz*	-		3.339;1.057-10.55	0.040

PSK: Progresyonsuz sağkalım, N/L: nötrofil/lenfosit, HR:: hazard oranı, CI: güven aralığı, PS: performans skoru, SSC: sekonder sitoredüktif cerrahi. *Multivaryant analiz N/L, CA-125 ve SSC ile yapıldı. ** Multivaryant analiz, ECOG PS ve CA-125 ile yapıldı.



Şekil-1: Platin dirençli ve platin duyarlı hastalarda, sekonder sitoredüktif cerrahinin katkısını gösteren cox-regresyon eğrisi. HR: Hazard oranı, CI: Güven aralığı

Nivolumab'ın indüklediği ölümcül akut motor aksonal nöropati

Nilgün YILDIRIM¹, Murat GÖNEN², Ferhat BALGETİR², Muhammed Burak ER²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, Elazığ

Giriş: Nivolumab, anti-programlanmış hücre ölümü-1 reseptörünü inhibe eden monoklonal antikor olup, uygun hasta grubunda uzun süreli hastalık kontrolü ve uzamış genel sağkalım nedeniyle ileri evre renal hücreli kanser (RCC) hastaları için standart tedavilerden biri haline gelmiştir. Diğer immün kontrol noktası tedavilerine göre daha az bildirilse de en önemli yan etkisi, immün ilişkili advers olaylardır(irAE). Bizde bu çalışmada metastatik RCC'li bir olguda nivolumab sonrası gelişen ölümcül, akut motor aksonal nöropati (AMAN) olgusunu tanımladık.

Vaka Sunum: 70 yaş erkek hastaya dış merkezde metastatik papiller RCC tanısı konarak IFN 9 m.ü. haftada 3 gün tedavisi başlanıyor. Tedaviyi tolere edemeyen hastaya pazoponib 800 mg/gün tedavisine geçiliyor. Takipleri kliniğimizde devam eden hastada bu tedaviye parsiyel yanıt elde edilerek 7 ay boyunca devam edildi. Hastanın takipte toraks üst kısımda subklaviküler ve axiller yeni gelişen cilt metastazları saptandı. Kontrol BT'lerinde boyun ve supraklaviküler bölgedeki metastatik lenf bezlerinde de boyut artışı saptanması üzerine hastaya Nivolumab 3 mg/gün 14 günde bir tedavisine başlandı. İlk iki uygulamada klinik yanıt alınan hastada 5. uygulama sonrası tama yakın yanıt elde edildi. 6. kez ilaç aldıktan bir hafta sonra üst ve alt ekstremitelerde kuvvet kaybı başlaması ve 3 gün içerisinde hızla ilerleyen kuvvet kaybı sonucu yürüyememesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde Guillain Barre Sendromunun bir varyantı olan AMAN tanısı konuldu. Hastanın kontrastlı kraniyal ve spinal MR'leri normal olarak değerlendirildi, kontrastlanma izlenmedi. Nivolumab tedavisine sekonder irAE'dan şüphelenilen hastaya prednisolon 250 mg/gün başlandı. Nivolumab tedavisine devam edilmedi. Metilprednisolon tedavisine rağmen 7. gününde motor defisiti daha da artan hastaya 0.4mg/kg/gün dozunda İVİG başlandı ve 5 gün uygulandı. Yanıt alınamayan hasta steroid tedavisi devam ederken semptomların ortaya çıkışının 25. günü ex oldu.

Tartışma: İmmün check point inhibitörlerine bağlı nörolojik yan etkiler nadir bildirilse de ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. İmmün ilişkili nörolojik toksisitenin büyük faz 3 klinik çalışmalarda bildirilenden neredeyse iki kat daha sık (%2,4) olarak ortaya çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur. İlaç kullanımının artmasıyla beraber giderek artan bir şekilde, demiyelinizan ve aksonal uzunluğa bağlı periferik nöropatiler, vaskulitik nöropati, miyastenia gravis ve miyopati gibi çeşitli nöromüsküler komplikasyonlar bildirilmeye başlanmıştır. Nörolojik yan etkiler tedavinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilmektedir. Bizim vakamız da renal hücreli karsinomda nivolumab kullanımına bağlı ilk ciddi periferik nöropati olgusudur. Bu olguda ortaya çıkan yan etki "AMAN" şu ana kadar bildirilmemiştir. Bu olguda hem steroid hemde İVİG tedavisine yanıt alınamamış ve fetal seyretnmiştir.

Sonuçlar: Giderek kullanımı artan bu ilaçlarla yakın gelecekte çok daha fazla advers etki bildirilecektir, bu nedenle bu ilaçların nörolojik toksisiteleri açısından da klinisyenlerin daha dikkatli olması gerekmektedir. Nivolumab ile ilgili nörolojik advers olaylar nadir olmakla birlikte, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nivolumab, RCC, İmmün ilişkili advers olay

İNVAZİV MESANE KANSERİ HASTALARINDA ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANMASININ SAĞKALIMA OLAN ETKİLERİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Mustafa Şahbazlar¹, Ender Kurt¹, Adem Deligönül²

1.VM Medical Park Bursa Hastanesi

2.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Bu çalışmamızda, invaziv mesane kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım ve rekürrense olan etkilerinin araştırılması ve prognoz üzerine etkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2003 ile 2013 yılları arasında invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılmış olan toplam 62 hasta alınmıştır. Bu hastalar sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup, genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından karşılaştırılmış ve prognoz üzerine etkili risk faktörleri, ileri doğru adimsal cox regresyon modeli kullanılarak incelenmiştir.

BULGULAR

Altmışiki hastadan 40'ı, çoğu sisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinden [MVAC/MVEC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin/epirubisin, sisplatin), GC (gemsitabin, sisplatin), GCa (gemsitabin, karboplatin) veya tekli gemsitabin] oluşan adjuvan kemoterapi tedavisi almıştır.

Geri kalan 22 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almamıştır. Genel sağkalım süresi kemoterapi grubunda 41,3 ay, kontrol grubunda 69,9 aydı ($p=0.227$).5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları kemoterapi ve kontrol gruplarında sırasıyla %50,6 ve %59,9 idi ($p=0,780$). Alt grup analizinde, tümör evresi pT3-4 olan ve lenfovasküler invazyon bulunan hastalarda genel sağkalım süreleri kemoterapi grubunda kontrol grubuna göre numerik olarak daha iyi olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (45,5 aya karşı 19,5 ay, $p=0,104$). Lenf nodu metastazı, prognoza etkili tek faktör olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Lenf nodu pozitifliği önemli bir prognostik faktördür. İnvaziv mesane kanserinde, pT3-4 tümöre sahip hastalar ile lenfovasküler invazyon ve/veya lenf nodu metastazı olan hastalar adjuvan kemoterapiden fayda görebilir. Bu alt gruplarda adjuvan kemoterapinin rolünün saptanması için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, adjuvan kemoterapi

Metastatik olmayan kas-invaziv mesane kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve mesane koruyucu kemoradyasyon tedavilerinin karşılaştırılması: tek merkez deneyimi

Ahmet KÜÇÜKARDA, Ali GÖKYER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

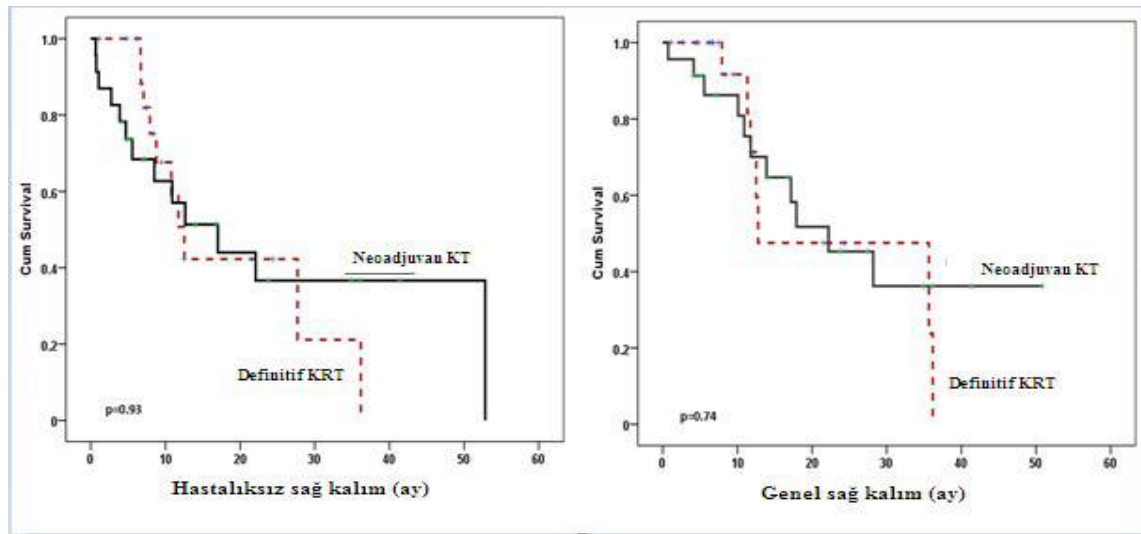
Amaç: Mesane kanseri en sık görülen 6. kanser türü olup sıklığı % 4,6'dır. Genellikle yaşlı bireylerin hastalığı olup ortalama tanı yaşı 73'tür. Hastaların %34 kas invaziv evrede tanı almaktadır. Kas invaziv mesane kanserinde küratif tedavi yaklaşımları neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal sistektomi ve kemoradyoterapidir. Çalışmada kliniğimizde uygulanan bu tedavi modalitelerinin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 2010-2018 yılları arasında takip ve tedavisi yapılan kas invaziv mesane kanserli 43 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal sistektomi olanlar ve küratif kemoradyoterapi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kaplan Maier ve Cox regression analizi ile iki grubun sağ kalım verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Definitif kemoradyoterapi grubunda 20 hasta, neoadjuvan sonrası opere olan grupta 23 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması 68 ve %86'sı erkekti. Kemoradyoterapi alan grupta yaş ortalaması ileriydi ve bu grupta ECOG performans skoru 2 ve üzeri olanların sayısı anlamlı olarak fazlaydı. Neoadjuvan tedavi sonrası opere olanların hastalıksız sağ kalımları median 17.1 ay (%95 CI:6.1-27.9), genel sağ kalım 22.2 (%95 CI:10.3-34.1) ay iken definitif kemoradyoterapi grubunda hastalıksız sağ kalım 12.5 ay (%95 CI:9.7-15.3) (p=0,93), genel sağkalım 12.7 ay (%95 CI:1.0-33.9) (p=0.74) idi. Radikal sistektomi yapılan grupta patolojik downstaging (T1 tümör ve altı) sağlanan hastalarda sağ kalım anlamlı olarak uzundu (p=0,03). İstatistiksel anlamlı olmasa da erkek cinsiyet, 40 paket/yıl üzeri sigara içimi, alkol genel sağ kalımı belirgin oranda düşürmektedir.

Sonuç: Neoadjuvan kemoterapi sonrasında radikal sitektomi yapılması kas invaziv mesane kanserinde altın standart tedavi olsa da medikal olarak sistektomiye uygun olmayan hastalarda küratif kemoradyoterapinin sonuçları da altın standart tedaviye yakındır. ECOG performans skoru <2 olan ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik downstaging sağlanan hastalarda genel sağkalım daha uzundur.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri; neoadjuvan kemoterapi; kemoradyasyon



Figür1. Neoadjuvan kemoterapi (KT) ve definitif kemoradyasyon (KRT) sağ kalım verilerinin analizi.

Prostat Kanserinde Metastatik Kemik Hastalığında Lu-177 EDTMP ile Ağrı Palyasyonu: Türkiye’den İlk Deneyim

Umur Elboga¹, Ertan Şahin¹, Y. Zeki Çelen¹

¹Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp AD

Amaç

İleri evre prostat kanserli hastalarda iskelet sistemi en yaygın metastaz bölgesidir. Kemik metastazı olan vakalarda ağrı önemli bir sağlık sorunudur. İleri evre prostat kanserli hastalarda kemik metastazına bağlı kemik ağrısını tedavi etmek için kemiğe özgül birikim gösteren radyonüklidler ile tedavi seçili kanserli hasta gruplarında kullanılabilmektedir. Bu çalışmada beta ışını yayan Lutesyum-177 (Lu-177) etilen daimin tetrametilen fosfonik asid (EDTMP) kullanılarak radyonüklid tedavi yapılan hastaların tedavi yanıtları ile tedavi sonrası yan etkileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya tüm vücut kemik sintigrafisi ile yoğun tutulum gösteren osteoblastik metastaz odaklarının tesbit edildiği ileri evre prostat kanserli on iki hasta dahil edildi. Bu hastalarda analjezik kullanımına rağmen ağrı semptomu mevcut olup ağrı palyasyonu için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde Türkiye’de ilk defa üretilen ve kullanılan Lu-177 EDTMP tedavisi planlandı. Önceden sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi (eksternal beam radyasyon tedavisi) alan veya kemiğin ileri yaygın metastatik infiltrasyonu ile riskli kemik iliği rezervi olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni gibi risklere yönelik değerlendirmede yapıldı.

Bulgular

Hastalarımızın dokuzunun (% 75) bu tedaviden fayda gördüğünü vizuel analog skora ve mobilite skorlaması aracılığıyla belirledik. Lu-177 EDTMP tedavisi sonrası analjezik kullanımının yine aynı şekilde dokuz (% 75) hastada azaldığı gözlemlendi. Radyonüklid tedavimizin analjezik etkileri tedavi sonrası genellikle 15. günden itibaren başladı. Hastalarımıza ağrı cevabı olduğunda önce analjezik doz azaltımı sonrasında analjezikleri kullanmamaları önerildi. “Flare” fenomeni ağrı semptomlarında artışı ifade eder ve genellikle tedavinin başlatılmasından 72 saat sonra ortaya çıkar. Hastalarımızın bir tanesinde (% 8.4) bu durumla karşılaştık. Bu durumun tedavi sonuçlarımıza baktığımızda iyi klinik yanıtla ilişkili olduğu anlaşıldı. Myelosupresyonun sonucu olarak periferik kanda trombosit ve lökosit sayısındaki azalmalar yaklaşık 6. haftada görüldü. Hematolojik toksisite genellikle 3 ay içinde tamamen iyileşme gösterdi.

Sonuç

Bu çalışma sonrası Türkiye’de ilk defa üretilen ve kullanılan Lu-177 EDTMP ile ağrılı kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarında ağrı palyasyonu açısından oldukça başarılı olduğumuzu belirledik. Yaşam kalitesine katkısının gösterdiğimiz yeni radyonüklid tedavinin bu grup hastada yanıt alınıyorsa tekrar edilebilir şekilde kullanımını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, Ağrı palyasyonu, Lu-177 EDTMP

SUBAKUT DİC TABLOSU İLE TANI ALAN METASTATİK RCC OLGUSU

Dr Nilgün YILDIRIM¹, Dr Mustafa MERTER², Dr Fatma GÜNEY³

¹Fırat Üniversitesi Hastanesi Onkoloji ABD,

²Fırat Üniversitesi Hastanesi Hematoloji ABD,

³Fırat Üniversitesi Hastanesi Dahiliye ABD

Giriş: Renal hücreli karsinom (RCC) tüm malignitelerin %2'sini oluşturur ve böbreğin en yaygın tümörüdür. Mortalite oranı evresine bağlıdır ve ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %62'dir. Ağırlıklı olarak akciğerlere, retroperitoneal boşluğa, kemiklere, beyne ve daha az olarak da karaciğere metastaz yapar. Bu çalışmada subakut diseminasyon intravasküler koagülasyon(DIC) tablosu ile acile başvuran metastatik RCC olgusunu sunduk.

Vaka sunum: 48 yaşında bilinen bir kronik hastalık öyküsü olmayan erkek hastanın yaklaşık 1-2 aydır devam eden nefes darlığı şikayeti varmış. Hasta bu süre zarfında dispnesinin artması ve hemoptizi şikayetinin olması üzerine acil servisimize başvurmuş. Acil serviste çekilen BT'lerinde; bilateral pulmoner nodüller(metastaz), bilateral en büyüğü sol akciğer üst lobda 6X5 cm çapında kostalarda destrüksiyona neden olan plevral kalınlaşmalar, sol pulmoner arter dalında hipodens trombus, sağ atriumda 2,5 x 1,5 cm, sağ ventrikülde 5 x 3.7 cm çapında trombus, sol böbrek alt polde 6 cm lezyon(RCC?) gözlenmiş. Hasta kesin tanı ve tedavi için servisimize interne edildi. Hastanın yapılan kardioloji ve göğüs hastalıkları konsültasyonunda antikoagülan tedavi önerildi. Geliş Hgb:8, PLT:34 bin, retikülosit sayımı: 185.9, fibrinojen: 267.38 INR: 1.22 PTZ: 15.2 APTT: 32, d-dimer: >7.5 olan hasta DIC açısından hematolojiye danışıldı. Periferik yaymasında şistositler ve trombositopeni gözlenen, klinik ve laboratuvar bulguları açısından DIC skorlamasında 5 puan alan hastaya maligniteye bağlı DIC tanısı konuldu ve altta yatan hastalığın tedavisi ya da plazmaferez önerildi. PLT değerleri düşük olan hastaya plazmaferez yerine, altta yatan hastalık tedavisi, PLT 30-50 bin arası enoksaparin sodyum 0.6 ml 1x1, PLT>50 binde 2x1 ve trombosit süspansiyonu desteği önerildi. 20.08.19 tarihinde hastadan böbrekten biyopsi yapılması istendi. Fakat platelet değerleri düşük olan hastaya böbrek biyopsisi yapılamadı. Kanama riskinin daha düşük olması sebebiyle akciğerdeki plevral lezyondan transbronşiyal biyopsi yapıldı. Bu süre zarfında PLT seviyeleri düşük olan hastaya trombosit desteği yapıldı ve hastanın hemoptizisi ara ara devam etti. 29.08.19 tarihinde patolojik olarak RCC tanısı alan hastaya pazopanib 400 mg 1x2 başlandı. Hastanın takipleri sırasında ilk kez 01.09.2019 tarihinden itibaren PLT değeri 50000 üzerine çıktı ve hastaya transfüzyon yapılmadan antikoagülan günde 2 kez yapıldı. Hastanın hemoptizileri neredeyse tamamen geriledi. 18.09.2019'da Hgb:11, PLT değeri 107 bin gelen hastanın periferik yayması hematoloji tarafından değerlendirildi. Şistositlerin olmadığı, trombositopeninin gerilediği ve klinik de göz önünde bulundurularak DIC tablosunun kısmen düzeldiği söylendi. Nefes darlığı şikayeti azalan hasta enoksaparin ve vortrient tedavisi ile externe edildi.

Tartışma ve Sonuç: DIC solid organ tümörlerinde de görülebilen tromboz ve kanama bozukluğu ile seyreden bir sistemik sendromdur. RCC'da nadir olarak görülür. Tedavisi altta yatan hastalığın tedavisidir. Bu vakada metastatik RCC'de pazopanib tedavisi ile hastanın DIC ile ilişkili klinik bulgularında gerileme gözlenmiştir.



OLGU BİLDİRİLERİ

METASTATİK RENAL SARKOMOTOİD KARSİNOM TANILI GENÇ HASTADA NİVOLUMAB İLE UZUN SÜRELİ SAĞKALIM

Atike Gökçen Demiray, Burcu Yapar Taşköylü, Serkan Değirmencioğlu, Nail Özhan, Canan Karan, Arzu Yaren, Gamze Gököz Doğu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

Giriş: Renal Hücreli Karsinom, tüm renal karsinomların %80-85 ini oluşturur. Daha az rastlanılan alt tipleri ise papiller (%15), kromofob (%5) ve toplayıcı kanal tümörleridir (%5). Sarkomatoid renal hücreli karsinom (RCC) farklı bir histolojik alt tip değildir. RCC nin farklı histolojik tiplerinin yüksek gradlı dönüşümünü tarif etmektedir. Bu tümörler herhangi bir RCC alt tipinden gelişebilir. RCC primer histolojik alt tipin prognozu etkileyen sarkomatoid değişikliğe gidip gitmeyeceği başlangıçta bilinmemektedir. Sarkomatoid komponentin bulunması metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. İmmün check point inhibitörlerinden önce metastatik RCC nin tedavisinde TKİ lar, anti-VEGF ve mTOR İnhibitörleri vardı. Bu ajanlarla yanıt oranları %25-30; PFS 8-10 ay; OS 24 aydı. Anti-VEGF ile tedavi edilen 43 metastatik sarkomatoid RCC tanılı hastanın retrospektif olarak incelenmesinde, % 20 ve az sarkomatoid komponent içeren grupta yanıt oranı %19 ile sınırlıydı. Metastatik sarkomatoid karsinomlu 230 hastanın olduğu başka bir çalışmada ise anti-VEGF ile yanıt oranı sadece %21, sağkalım ise 10.4 ay idi. Ancak son yıllarda immün check point inhibitörlerindeki gelişmeler ile daha iyi sonuçlar almaktayız. Nivolumab, anti-PD-1 a karşı humanize IgG4 monoklonal antikordur. Metastatik RCC de 2.sırada nivolumab ile everolimus karşılaştıran faz 3 çalışmada nivolumab lehine anlamlı sağkalıma ulaşılmıştı. (25 ay ve 19.6 ay). Orta ve kötü riskli metastatik RCC de ilk sırada nivolumab + ipilimumab kombinasyonu ile sunitinibi karşılaştıran CheckMate 214 faz 3 çalışmada kombinasyon kolu lehine artmış yanıt oranları (%42 ve %27) ve sağkalım (henüz ulaşılmadı ve 39 ay) elde edildi. Bu sonuçlar, VEGF ve mTOR'a karşı moleküler hedefli ajanlarla birlikte metastatik RCC için tedavi algoritmalarına immün CPI'lerin dahil edilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, RCC'de immün CPI ajanlarının sarkomatoid özellikleri olan etkinliği ile ilgili veri eksikliği vardır. Bizde nivolumabın Sarkomatoid RCC de etkin olabileceğini gösteren bir olgumuzu sunduk.

Vaka Sunumu: Kırk yaşında erkek hasta temmuz 2016 da sağ yan ağrısı nedeniyle tetkik edildiğinde sağ böbrekte kitle saptanması üzerine opere edilmiş. Patoloji sonucu sarkomatoid renal karsinom gelmesi üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın çekilen PET-BT sinde operasyon yerinde malign lezyon, bilateral akciğerde metastatik nodüller saptandı. Hastaya 6 kür gemsitabin+doxorubicin kombinasyon kemoterapisi verildi. Yanıt değerlendirme amaçlı çekilen PET-BT de operasyon lojundaki kitlede ve akciğerlerdeki metastatik nodüllerde progresyon saptandı. Hastaya paklitaksel+ifosfamid kombinasyon kemoterapisi başlandı. Pazopanib ve sunitinib için yapılan endikasyon dışı başvurular yeterli verisi olmadığı için kabul edilmedi. İki kür sonrası çekilen PET-BT de mevcut lezyonlarda progresyon saptandı. Hastaya endikasyon dışı onay ile nisan 2017 de everolimus tedavisi başlandı. Yaklaşık 3 ay sonra kısmi yanıt alındı ancak hasta ilacı tolere edemedi ve ilaç kesildi. Hastaya ağustos 2017 de insani erken erişim programı ile nivolumab tedavisi başlandı. Hastada stabil hastalık elde edildi ve kliniği düzeldi. İmmünoterapinin etkinliğini artırmak ,yan ağrısı ve nefes darlığı için operasyon lojuna ve akciğere palyatif RT verildi. Sonrasında parsiyel yanıt alındı. Hastaya 26 uygulama nivolumab uygulandı ve yaklaşık 14 ay stabil hastalıkla takip edildi.

Tartışma: Bizim vakamızda, TKİ sonrası nivolumab ile yanıt elde edilen Raychaudhuri ve arkadaşlarının 2 vakalık serisinden farklı olarak kemoterapi ve everolimus yanıtsızlığı sonucu

nivolumab ile uzun süre yanıt alınmıştır. Bu yanıt sarkomatoid komponentin immünsüpresif biyolojisine bağlanabilir. Joseph ve ark. 40 sarkomatoid RCC hastanın patoloji örneklerinde PD-L1 ı %89 pozitif olarak buldu. Ek olarak, RCC'deki sarkomatoid bileşeninin, karsinomatik bileşene kıyasla daha fazla somatik tek nükleotit varyantı sayısı ve artan heterozigotite kaybı sıklığı açısından daha büyük bir mutasyon yüküne sahip olduğu bilinmektedir. Bu bulgular sarkomatoid RCC'nin immünosupresif yapısını ve bunun ICI lerine potansiyel duyarlılığını göstermektedir. Bizim vakamızda PD-L1 bakılmadı. Nivolumab tedavisi ilk sırada kullanılmadı. Ancak kemoterapi ve everolimus tedavisi sonrasında kullanılmasına rağmen uzun süreli yanıt alındı.

Sonuç: Nivolumab RCC de olduğu gibi sarkomatoid RCC de etkin bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir. Bu seçeneği erken basamakta kullanmak kötü prognoz gidişatı olumlu yönde etkileyecektir. Metastatik sarkomatoid RCC de immün check point inhibitörlerinin tek başına yada diğer ajanlarla kombinasyonlarının etkinliğini gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- 1-Raychaudhuri R, Riese MJ, Bylow K, Burfeind J, Mackinnon AC, Tolat PP, Iczkowski KA, Kilari D. Immune check point inhibition in sarcomatoid renal cell carcinoma: a new treatment paradigm. Clin Genitourin Cancer. 2017 Oct 1;15(5):e897–901
- 2-Chittoria N, Zhu H, Choueiri TK, Kroeger N, Lee J-L, Srinivas S, Page R, Lind MJ, Peake MD, Möller H. Outcome of metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC): results from the International mRCC Database Consortium. J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15_suppl):4565
- 3-Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, Bryce AH, Vogelzang NJ, Stanton ML, Castle EP, et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. Cancer Immunol Res. 2015 Dec 1;3(12):1303–1307.
- 4-Daniel M. Geynisman. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a dramatic and rapid response in papillary renal cell carcinoma with sarcomatoid and Rhabdoid Features. European Urology 68 2015 :912-915
- 5-Ahmad Hanifa , Manu Pandeya , Sumera Khanb , Kristopher Attwoodc , and Saby George. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Oncoimmunology 2019, VOL. 8, NO. 8, e1606639 (4 pages)

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, immünoterapi, nivolumab

KÜÇÜK HÜCRELİ PROSTAT KARSİNOMU; OLGU SUNUMU

Canan Karan¹, Nail Özhan¹, Gamze Gököz Doğu¹, Arzu Yaren¹, Burcu Yapar Taşköylü¹, Atike Gökçen Demiray¹, Serkan Değirmencioğlu¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

GİRİŞ: Prostat kanseri dünyada erkek popülasyonda en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Prostat neoplazilerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır. Bu olgu sunumumuzda ise nadir görülen prostatın küçük hücreli nöroendokrin tümörü vakasını sunmayı amaçladık.

OLGU: Altmış yedi yaşında erkek hasta alt üriner semptomlar ve sırt ağrısı nedeni ile üroloji birimine başvurdu. PSA yüksekliği tespit edilen hastaya TUR-P yapıldı. Patolojisi küçük hücreli nöroendokrin tümör ile uyumlu idi. PET-BT'de primer tümör lokalizasyonu; seminal veziküle invazyon gösteren prostat bezi idi. Sağ akciğerde metastatik nodüller, sağ eksternal iliyak lenf nodu tutulumu, T5-T10 ve L2 vertebra korpusunda kemik tutulumu mevcut idi. Hasta visseral ve kemik metastazı bulunan metastatik prostat küçük hücreli nöroendokrin karsinomu olarak değerlendirildi. Kronik hastalığı olmayan hastaya cisplatin (75mg/m²)+etoposide (100mg/m²) kemoterapi protokolü başlandı. Kemik metastazı nedeni ile denosumab tedavisi ve metastatik bölgelere palyatif radyoterapi planlandı. Hasta halen takibimizdedir.

SONUÇ: Küçük hücreli prostat kanseri tanı anında yüksek oranda metastatik olan ve prognozu adenokarsinomaların tersine oldukça kötü olan prostatın nadir görülen bir tümörüdür. Henüz standart bir tedavi şekli olmamasına rağmen kemoterapi, lokalize hastalıkta kemoterapi radyoterapi kombine kullanımı ve yaygın metastatik hastalıkta semptomatik tedavi amaçlı kemoterapi ile birlikte metastatik lezyonlara uygulanacak radyoterapi günümüzde kabul edilen tedavi şeklidir.

Metastatik Prostat Kanserinde Lutesyum-177 Tedavisi

ESİN OKTAY¹

¹AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI, ONKOLOJİ BİLİMDALI

Anahtar Kelimeler: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri, Lutesyum-177

Amaç: Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri düşünüldüğünde geri ödemesi olan iki sıra tedavi seçeneği olduğu, endikasyon dışı ilaç başvurusu ile en fazla üç sıra tedavi verilebildiği bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda lutesyum-177 tedavisinin metastatik prostat kanserinde etkinliği gösterilmiştir. Bildiride izole kemik metastazlı kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı ile çoklu sıra tedavi alan ve lutesyum-177 ile tam yanıt elde edilen vaka sunulmaktadır.

Olgu: 66 yaşında erkek hasta, 2015 yılında idrar yapamama şikayeti ile ürolojiye başvurmuş, yapılan prostat biyopsisinde prostat adenokarsinom tanısı konmuş. Hastanın evreleme tetkiklerinde yaygın vertebral kolon ve kalça kemiklerinde metastazları tesbit edildi. Goserelin ve bikalutamid başlandı. 2016 yılında kemik metastazlarında artış ve sağ akciğerde metastatik nodül görüldü. Hastaya kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısıyla dosetaksel başlandı. 7 kür kemoterapi sonrası kemikte tam yanıt ve PSA:0.09 ng/ml idi. Hastanın dosetaksel tedavisi kesildi. Goserelin ve bikalutamid başlandı. 4 ay sonra PSA'da artış ve kemik lezyonlarında progresyon olması üzerine hastaya enzalutamid 1x160mg başlandı. Tedaviye yanıt alındı, PSA 0.07 ng/ml'ye kadar geriledi. Ocak 2018'de kemik metastazlarında ve PSA progresyonu gelişti. Hastaya kabazitaksel başlandı. Ancak hasta kabazitaksel ile progrese oldu. Hasta ile tedavi seçenekleri tartışıldı ve 9 Eylül üniversitesi nükleer tıp bilim dalına lutesyum-177 tedavisi için yönlendirildi. Hasta tedavi bitiminde onkoloji polikliniğine başvurdu. Ağrıları geçmiş ve PSA tekrar 1ng/ml'nin altına inmişti. Kemik metastazları tam yanıtla görünüyordu. Hasta kendi isteği ile hormon tedavisini de bıraktı. Hasta temmuz 2019'da polikliniğe başvurdu. Yapılan tetkiklerinde metastaz bulgusuna rastlanmadı ancak PSA değeri 15 ng/ml olmuştu. Hastaya tekrar Goserelin ve bikalutamid başlandı. 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Sonuç: Olgumuzda olduğu gibi izole kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarında tedavi seçenekleri tükendiğinde lutesyum-177 tedavisi hem ağrı palyasyonu hem de hastalığın kontrolünde etkili olabilir. Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli durum kemik fraktürlerine karşı önlem almaktır.

Kaynaklar:

1-Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci. 2017 Mar;64(1):52-60.

2-von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, Joensuu T. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):496-508.

3-Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, Gafita A, Wester HJ, Gschwend JE, Weber WA, Schwaiger M, Knorr K, Eiber M. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Jun;75(6):920-926.

NİVOLUMAB SONRASI İMMUN TROMBOSİTOPENİ GELİŞEN GASTROİNTESTİNAL KANAMA İLE PREZENTE OLAN RENAL HÜCRELİ KARSİNOM: OLGU SUNUMU



KTÜ Farabi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Balta A, Özdoğer AC, Alandağ C, Akıdan O, Titiz MM, Fidan S

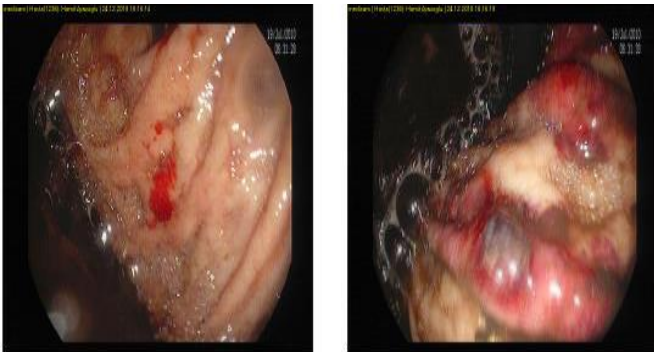
GİRİŞ

Nivolumab programlı hücre ölümü 1 (PÖ-1) antikoru olarak kullanılan bir immün modülatör ilaç olup malign melanoma, akciğer kanseri ve ileri evre renal hücreli karsinom (RHK) hastalıklarının tedavisinde kullanılabilmektedir. PÖ-1 sinyali T lenfosit hücresi fonksiyonunu inhibe etmekte ve T lenfositlerin anti-tümöral etkisini azaltmaktadır. Bu sebeple hemofagositoz, immün nötropeni ve immün trombositopeni gibi yan etkiler görülebilmektedir.

OLGU

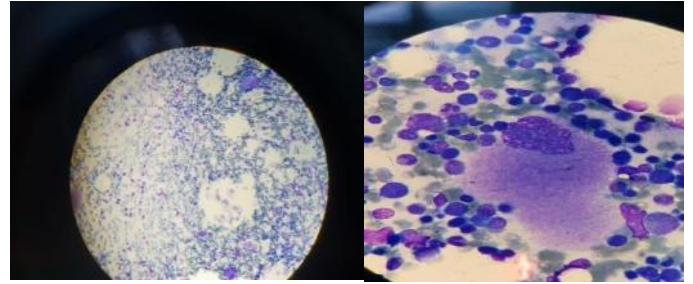
Kliniğimize 2013 yılında sağ yan ağrısı ile başvuran ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sağ böbrekte kitle saptanan hastaya sağ nefrektomi uygulandı ve hasta RHK tanısı aldı. Hastaya interferon alfa 2a tedavisi başlandı. Bir yıl kullandıktan sonra progresyon görülmesi sonrası hastaya sunitinib tedavisine geçildi. Yaklaşık 6 ay mevcut tedavi ile izlendi. Bu süre sonunda yapılan kontrol görüntülemesinde karaciğer ve sol sürrenal glandda metastaz görülmesi sonrası hastaya üçüncü sıra tedavi olarak nivolumab 3 mg/kg dozundan başlandı.

İki siklus nivolumab tedavisi sonrası hasta siyah renkli dışkılama ve kanlı kusma şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Fizik muayenede cilt soluk görünümdeydi. Vital bulgularından nabız 121/dk taşikardik ve tansiyon arteriyel 92/60 mmHg idi ve rektal tuşe muayenesinde melena saptandı. Laboratuvar testlerinde lökosit 6300/ul, hemoglobin 6,5 g/dl, trombosit sayısı 5×10^3 /ul, kreatinin 2 mg/dl üre 21 mg/dl olarak saptandı. Üst endoskopi tetkiki yapıldı ve mide korpus küçük kurvaturda aktif kanayan dieulafoy lezyonu saptandı. Skleroterapi ve argon plazma koagülasyon ile beraber bir hemoklips ile kanama durduruldu.



Şekil 1: Üst endoskopi tetkikinde Dieulafoy lezyonu

Ancak takibinde hemogramında trombosit değerleri düşmeye başladı. Grade 4 trombositopeni ve ortalama platelet volümü 10.5 fl olması sonrası hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Aspirasyon incelemesinde displazi bulgusu izlenmemesi ve her büyük büyütme alanında bir adet megakaryosit görülmesi sonrası hastaya immün trombositopeni (İTP) tanısı kondu.



Şekil 2: Kemik iliği aspirasyonu görüntüleri

Bunun üzerine hastaya İTP tanısına yönelik 1 gr/kg intravenöz immünglobulin tedavisi verilmesi sonrası hastaya 1 mg /kg dozundan prednisolon dozuna eşdeğer dozda metilprednisolon tedavisi başlandı. İzleminde trombosit sayısı hemogram sonucunda 110×10^3 /ul üzerinde saptanması sonrası şifa ile taburcu edildi.

SONUÇ ve TARTIŞMA

RHK geleneksel kemoterapi tedavilerine az duyarlıdır. Bu nedenle, metastatik RHK yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Hedefe yönelik tedaviler bu nedenle RHK yönetiminde kayda değer bir ilerleme göstermiştir, ancak nadiren tam yanıt verir ve hastalar sonunda tedaviye direnç geliştirir. Ayrıca RHK immünojenik kanserlerden biridir ve tedavisinde çeşitli immünoterapötik stratejiler ortaya çıkmıştır. İmmün sistemi aktive eden sitokinler ve T lenfosit hücresi modüle edici ajanlar RHK tedavisinde klasik kemoterapötik ilaçların yerini almaktadır.

Sonuç olarak; PÖ-1 inhibitörleri ile yapılan tedavilerde immün hematolojik yan etkiler immünoterapi tedavilerinde daha yüksek oranda görülmektedir. Bu açıdan hematolojik toksisite riski açısından dikkatli olunmalı ve düzenli hematolojik izlem yapılmalıdır. Literatüre bakıldığında PÖ-1 inhibitör monoterapisi sonrasında gelişen immün hematolojik yan etkiler RHK tedavisinde daha fazla görülmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1.Kentaro Tokumo "et al" Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma Lung Cancer 119(2018) 21–24
- 2.Nicolas Delanoy "et al" Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study Lancet Haematol 2018 December 4
- 3.Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase 1 study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010;28:3167–75.

www.urogenital2019.org

www.onkolojiarastirmalariderneği.org

